Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Dr. h. c. H. E. Bock

# Über die Wirkungen von Diuretika auf den Serumspiegel von Elektrolyten, harnpflichtigen Substanzen und den Säure-Basen-Haushalt

## Statistische Erhebung an der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen anhand von 326 Fällen aus den Jahren 1962 bis 1968

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Hartwig Klaus Binder
aus Bad Liebenwerda

1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547611_0048

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Dr. h. c. H. E. Bock

# Über die Wirkungen von Diuretika auf den Serumspiegel von Elektrolyten, harnpflichtigen Substanzen und den Säure-Basen-Haushalt

Statistische Erhebung an der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen anhand von 326 Fällen aus den Jahren 1962 bis 1968

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Hartwig Klaus Binder
aus Bad Liebenwerda

1971

Dekan: Professor Dr. Dr. K. Mayer

1. Berichterstatter: Professor Dr. W. Kaufmann
(Professor Dr. Dr. h. c. H. E. Bock)
2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Jacob

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG • Tübingen

Gliederung

A. Fragestellung und Methodik der Untersuchung

1. Problematik
2. Erfassung des Krankengutes
3. Methodik
4. Kritik an der Methodik

B. Ergebnisse

I. Spironolacton - Aldactone$^{R}$
   1. Beschreibung des Medikaments und seiner Wirkungen
   2. Ergebnisse aus der Untersuchung

II. Hydrochlorothiazid - Esidrix$^{R}$
   1. Beschreibung des Medikaments und seiner Wirkungen
   2. Ergebnisse aus der Untersuchung

III. Furosemid - Lasix$^{R}$
   1. Beschreibung des Medikaments und seiner Wirkungen
   2. Ergebnisse aus der Untersuchung

IV. Ethacrynsäure - Hydromedin$^{R}$
   1. Beschreibung des Medikaments und seiner Wirkungen
   2. Ergebnisse aus der Untersuchung

V. Gemeinsame Darstellung der Wirkungen unter der Therapie der drei mit Spironolacton kombinierten Medikamente

VI. Signifikanzrechnungen I
   Signifikanzrechnungen II

C. Diskussion

Zusammenfassung

Anhang

Herrn Professor Dr.med.Werner Kaufmann danke ich für die Stellung des Themas, sowie für seinen Rat, seine Vorschläge und sein stetes Interesse am Fortgagng der Arbeit.

Den Mitarbeitern der Abteilung für Medizinische Dokumentation und Datenverarbeitung besonders aber Herrn Privatdozenten Dr.med.Carl-Theo Ehlers danke ich für ihre Hilfe bei der technischen Durchführung der Arbeit, und für das Verständnis, das sie den damit verbundenen Problemen gegenüber aufbrachten.

Herrn Dr.Ehlers verdanke ich wertvolle Anregungen bei der Erstellung des Erhebungsbogens und bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

## A. Fragestellung und Methodik der Untersuchung

### 1. Problematik

Die Wirkungsweise einzelner Saluretika ist in den vergangenen Jahren mehrfach experimentell untersucht worden. Eine zusammenfassende Darstellung auf Grund eines umfassenden Materials mit statistischer Auswertung desselben fehlte jedoch bislang.

In der vorliegenden Arbeit werden die Krankenblätter von 326 Patienten ausgewertet, die während eines stationären Aufenthaltes in der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen in den Jahren 1962 bis 1968 Diuretika verschiedener Typen bekommen haben.

Bei Zusammenstellung dieser 326 Fälle wurde besonderer Wert gelegt auf die Erfassung von Kranken mit Herzinsuffizienz, Leberzirrhose und Nephrotischem Syndrom.

Untersucht wurden die Wirkungen der Diuretika auf den Serumspiegel der Elektrolyte Natrium, Kalium, Chlor, Calcium, weiterhin auf den Säure-Basen-Haushalt und den Serumspiegel von Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure.

Im Einzelnen ergaben sich folgende Fragen:

1. Lassen sich anhand des vorliegenden Datenmaterials die in der Literatur genannten Ergebnisse bestätigen?
   a. Welche Bewegungen im Serumspiegel der genannten Elektrolyte und harnpflichtigen Substanzen sowie des Säure-Basen-Haushaltes lassen sich unter Saluretikatherapie aufzeigen?
   b. Welche Ausmaße erreichen die Verschiebungen im Serum?
   c. Wie groß ist das Ausmaß der Normüberschreitungen?
2. Überwiegt bei der Kombination zweier Medikamente der Einfluß eines der beiden?
3. Wo ergeben sich bei den statistischen Vergleichsrechnungen Unterschiede zwischen den untersuchten Medikamenten
   a. im Hinblick auf ihre Wirkung untereinander,
   b. wenn man innerhalb ein und desselben Medikamentes

Vergleiche anstellt nach
1. Geschlecht
2. Diagnose
3. Dosierung

2. Erfassung des Krankengutes

Die zur Auswertung gelangten Krankenblätter wurden auf zwei Wegen erfaßt:

1. Der Jahrgang 1967 anhand der Sparte "Besondere Therapie" in dem in der Medizinischen Universitätsklinik ausgearbeiteten Erhebungsbogen für Krankenblätter.
2. Die Jahrgänge 1962, 1963, 1964, 1965, 1966, 1968 anhand der Diagnoselisten für Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, Nephrose, Ascites und Ödeme.

Hierdurch wurde eine weitgehende Erfassung aller Fälle gesichert, die mit Diuretika behandelt worden waren.

Für die vorliegende Arbeit wurden folgende Medikamente und Medikamentkombinationen ausgewertet:

1. Spironolacton = Aldactone$^{R}$
2. Hydrochlorothiazid = Esidrix$^{R}$
3. Furosemid = Lasix$^{R}$
4. Ethacrynsäure = Hydromedin$^{R}$
5. Spironolacton + Furosemid
6. Spironolacton + Hydrochlorothiazid
7. Spironolacton + Ethacrynsäure

3. Methodik

Zunächst wurden 100 Fälle voruntersucht, um diejenigen Daten zu erhalten, die einer Auswertung überhaupt zugänglich waren. Dabei zeigte sich, daß allgemeine klinische Zeichen wie Schwindelgefühl, Übelkeit, Erbrechen oder Adynamie sehr selten konsequent aufgezeichnet waren. Außerdem ist gerade bei diesen Allgemeinerscheinungen die Gefahr sehr groß, daß sie als Folge einer anderen therapeutischen Maßnahme oder eines nicht kontrollierbaren Einflusses entstanden sind. Die Untersuchung

wurde deshalb auf verhältnismäßig zuverlässige Daten, wie es Laborangaben sind , beschränkt.

Diese Daten wurden in einem Erhebungsbogen zusammengefaßt, dessen endgültige Fassung im Anhang abgebildet ist. Die Angaben in den Erhebungsbögen wurden anschließend auf Lochkarten übertragen. Diese wurden maschinell ausgewertet.

Nicht verwendet wurden solche Fälle, in denen keine Angaben unter Saluretikatherapie über den Elektrolytstoffwechsel, den Säure-Basen-Haushalt und das Verhalten der harnpflichtigen Substanzen gemacht worden waren; oder in den Fällen , in denen die Angaben so lückenhaft waren, daß eine genaue Aussage nicht gemacht werden konnte. Von 1500 durchgesehenen Krankenblättern blieben so 326 zur endgültigen Auswertung zurück.

Häufiger wurde beobachtet, daß unter einer bestimmten Medikation der Serumspiegel eines der untersuchten Elektrolyte zunächst eine Aufwärts- oder Abwärtsbewegung machte, um dann im Laufe von Tagen wieder zum ungefähren Ausgangspunkt zurückzukehren oder darunter bzw.darüber stehen zu bleiben . Da in der vorliegenden Arbeit nicht der Verlauf einer bestimmten Bewegung oder Veränderung in den untersuchten Stoffen beschrieben werden soll, sondern nur deren Endpunkt, also das Maximum einer solchen Bewegung, wurde jeweils der Terminalpunkt der ersten Veränderung, die sich unter der Saluretikatherapie gezeigt hatte, festgehalten.

Die Ergebnisse aus der maschinellen Auswertung wurden im Teil 2 des Kapitels"Ergebnisse" Signifikanzrechnungen unterzogen.Verglichen wurden die Medikamente in ihrer Wirkung untereinander, wobei jedes Medikament mit jedem verglichen wurde. Außerdem wurden innerhalb ein und desselben Medikamentes Signifikanzrechnungen durchgeführt, in denen gefragt wurde nach Unterschieden in Bezug auf Geschlecht, Diagnose und Dosierung.

Bei diesen etwa 170 Rechnungen fanden der Chi-Quadrat-Test, der Chi-Quadrat-Test mit Yates-Korrektur, sowie der Fischer-Test Anwendung.

4.Kritik an der Methodik

1.Laborbefunde sind mit einer nicht anzugebenen Fehler= quote behaftet. Diese Fehler gingen in die Ergebnisse mit ein.

2.Da jeweils nur das Maximum der ersten Veränderung festgehalten wurde, gibt die Mehrzahl der Werte eher einen Überblick über Kurzzeitwirkungen. Auf der anderen Seite sind diese Ergebnisse auch als verhältnismäßig sicher anzusehen, da sie mit großer Wahrscheinlichkeit nicht die Folgen irgendeines anderen therapeutischen Einflusses darstellen.sondern direkt auf die Wirkung der Saluretika zurückgeführt werden können.

3.Die vorliegenden Befunde bilden eine gewisse Auswahl, da Fälle, in denen die Angaben lückenhaft waren, nicht verwendet wurden. Diese Auswahl unterstützt jedoch die Sicherheit der Ergebnisse.

Das Gleiche gilt für die harnpflichtigen Substanzen. Hier lagen die Werte häufiger schon vor Beginn der Sal= uretikatherapie über der Normgrenze, so daß sie unter der Rubrik "Normabweichungen" nicht mehr erfaßt werden konnten.

4.Zwei Rubriken aus dem Erhebungsbogen wurden nicht ausgewertet. Für die Rubrik "Kalium zuführende Mittel" ergab sich während der Erfassung, daß diese Mittel immer erst gegeben worden waren,wenn bereits eine Hypokaliämie aufgetreten war. Eine Auswertung bot hier also keine Aussicht, eine Erkenntnis über die Verhütung von Hypo= kaliämien durch die genannten Medikamente zu gewinnen.

Ebenso ist die Rubrik "Zeitpunkt des Maximums" ohne Relevanz, da sich der Zeitpunkt fast immer abhängig zeigte von der Dauer der Therapie, die in zwei Drittel der Fälle 15 Tage nicht überschritt.(s.Seite 6 im Anhang)

5.Die Fälle ,die in der Rubrik"keine Angabe" auf= geführt werden, können verschieden gedeutet werden:

a.Der Patient bot klinisch keine Anhaltspunkte für irgendwelche Veränderungen, so daß auf die Untersuchung , zum Beispiel der harnpflichtigen Substanzen, verzichtet wurde.

b. Der Patient hatte solche Veränderungen, die jedoch unerkannt blieben und deshalb auch nicht aufgezeichnet wurden.

Im Fall a entsprechen unsere Ergebnisse der Wirklichkeit, im Fall b ergibt sich ein Unsicherheitsfaktor, da die Ergebnisse nach der einen oder anderen Seite verschoben sein könnten.

6. Für die Vergleichsrechnungen waren die verglichenen Gruppen oft sehr klein, so daß hier eine statistische Analyse keine relevanten Ergebnisse erbringen kann.

7. Bei der Prüfung der Erhebungsbögen fanden sich eine Reihe falscher Angaben. Diese wurden korrigiert.

Auch die Lochkarten wurden einer zweiten Kontrolle unterzogen, um so die Fehler zu eliminieren, die sich bei Übertragung der Daten aus den Erhebungsbögen ergeben hatten.

Erläuterungen zu den Abbildungen und Tafeln

1.Abbildungen

Für jeden untersuchten Serumbestandteil wurde eine Abbildung angefertigt. Die Abbildungen wurden für ein Medikament auf jeweils einer Seite zusammengefaßt, da sich auf diese Weise die Verschiedenheit der Wirkungen auf die einzelnen Serumbestandteile besser vergleichen läßt.

Die Beschriftung unter den Abbildungen bedeutet:

0 = keine Veränderung

V+ = Aufwärtsbewegung des Serumspiegels

V- = Abwärtsbewegung des Serumspiegels

N+ =Abweichung über die obere Normgrenze

N- = Abweichung unter die untere Normgrenze

Die Höhe der Säulen gibt die Fallzahlen, die in der Mitte jeder Säule (oder darüber) eingezeichnet sind, in Prozenten wieder.Dadurch soll sich der Betrachter über das Verhalten der Ergebnisse zueinander informieren können, soll aber gleichzeitig die Fallzahlen mitgeteilt bekommen, damit er die Prozentzahlen richtig interpretiert.

2.Tabellen

a.Eine Zusammenfassung der Ergebnisse findet sich im Kopf der Tabellen. Darunter sind die Veränderungen und Normabweichungen der Serumspiegel der Elektrolyte und harnpflichtigen Substanzen im Einzelnen aufgeführt. Links innerhalb eines jeden Kastens findet sich in ansteigender Reihe die Veränderung oder Normabweichung in mval/l. Ihm gegenüber ist die Zahl der Fälle angegeben, in denen die Veränderung oder Normabweichung auftraten.

Z.B.: Spironolacton

| | Natrium |
|---|---|
| V+ | 5 - 12 |

Das heißt, daß in 12 Fällen der Serumspiegel des Natriums bis 5 mval/l über den Ausgangswert bei Beginn der Therapie anstieg.

Durch die Zusammenfassung im Kopf soll dem Leser die

Möglichkeit gegeben werden, sich schnell einen Über=blick zu verschaffen. Gleichzeitig wird er in die Lage versetzt, sich vom Ausmaß der Veränderungen und Norm=abweichungen im einzelnen ein Bild zu machen.

Im Abschnitt "Säure-Basen-Status" der Tabellen geben die Ziffern ohne Prozentzeichen die Zahl der Fälle wie=der.

b. Die Prozentrechnung wurde lediglich zur Veranschau=lichung durchgeführt. Die Prozentzahlen können den Vergleich erleichtern, jedoch keine relevanten Aussagen vermitteln.

c. Die Prozentzahlen in den Abbildungen und den Tabel=len beziehen sich immer auf die Gesamtzahl der ausge=werteten Fälle abzüglich der Fälle, in denen keine An=gaben im Krankenblatt gemacht wurden.

Z.B.: Für die Wirkung von Spironolacton auf den Natrium=serumspiegel konnten von den im ganzen unter Spironolacton erfaßten 86 Fällen 5 nicht verwendet werden . Das ergibt

81 Fälle = 100%

3. Normgrenzen

| | | |
|---|---|---|
| 1. Natrium | = | 130 - 152 mval/l |
| 2. Kalium | = | 3,6 - 5,5 mval/l |
| 3. Chlor | = | 96 - 106 mval/l |
| 4. Calcium | = | 4,1 - 5,8 mval/l |
| 5. Säure-Basen-Haushalt | = | pH 7,35 - 7,45 |
| | | $HCO_3^-$ 23 - 25 mval/l |
| | | $P_{CO_2}$ 35 - 45 mmHg |
| 6. Kreatinin | = | 0,5 - 1,3 mg% |
| 7. Harnstoff | = | 10 - 40 mg% |
| 8. Harnsäure | = | 2,9 - 6,9 mg% |

B. Ergebnisse

I. Spironolacton - Aldactone$^{R}$

1. Beschreibung des Medikaments und seiner Wirkungen

3-( 3' - Oxo - 7'α - acetylthio - 17'β - hydroxy - $\Delta^{4'}$ - androsten - 17'α - yl) - propionsäurelacton

Spironolacton ist ein ähnlich dem Aldosteron strukturiertes synthetisches Diuretikum. Auf Grund der Strukturähnlichkeit erklärt sich sein Wirkungsmechanismus. Es wirkt kompetetiv hemmend zum Aldosteron an dessen Wirkungsort in der Niere, dem distalen Tubulus. Es hemmt dort die Natriumrückresorption und vermindert damit die Kalium - und Wasserstoffionenexcretion.( 3,7 )

Da jedoch der größte Teil der Natriumrückresorption im proximalen Tubulus und im aufsteigenden Schenkel der Henleschen Schleife vor sich geht, spielt die durch Aldosteron bewirkte im distalen Tubulus stattfindende Natriumrückresorption keine erhebliche Rolle. Sie wird nur dann bedeutend, wenn ein excessives Angebot an Aldosteron zur Verfügung steht. Daraus ergibt sich, daß Spironolacton nur in Anwesenheit eines nennenswerten Aldosteronismus eine entsprechende Wirkung ausüben kann.( 3,7 )

Deshalb hat es als alleiniges Therapeutikum bei Leberzirrhose mit Ascites eine gute Wirkung. ( 3, 28 ) Weiterhin werden als Indikationen angegeben Ödeme cardialer und renaler Genese, sowie maligner Hypertonus. (20,30)

Meist wird die Kombination mit einem zweiten Diuretikum empfohlen, dessen Wirkungsort im proximalen Teil des Tubulus liegt, wie zum Beispiel den Thiaziden. Hierbei sollen sich die natriuretischen Eigenschaften potenzieren, die "unerwünschten Nebenwirkungen" wie metabolische Alkalosen bzw. Acidosen aber aufheben.( 7 )

Die Wirkung des Spironolactons setzt nach 2 - 6 Tagen ein und dauert bei Abbruch der Therapie um etwa die gleiche Zeit über das Therapieende hinaus an. ( 3, 27 )

Als "unerwünschte Nebenwirkungen" unter Spironolacton werden angegeben: Hyperkaliämie, Hyperchlorämie, Hypo=

natriämie, metabolische Acidose und Ansteigen harnpflichtiger Substanzen im Serum. ( 3,7,8,36 )

2.Ergebnisse

Gesamtzahl der ausgewerteten Fälle, n = 86;

A.Elektrolyte

1.Natrium, n = 81;

Bei zwei Fällen veränderte sich der Natriumspiegel nicht. 57% ( 46 Fälle ) zeigten eine aufwärtsgerichtete Tendenz, 40% ( 33 Fälle ) eine abwärtsgerichtete. Die Verteilung der Serumverschiebungen in mval läßt erkennen, daß die Gruppe von 6 - 9 mval/l bei V.- dreimal so groß ist wie die gleiche Gruppe bei V.+.

Fünf Hypernatriämien stehen einer Hyponatriämie gegenüber. Bei den Hypernatriämien wurden 161 mval/l nicht überschritten.

2.Kalium, n = 82;

83% ( 68 Fälle ) zeigten einen Anstieg im Serumspiegel, 13% ( 11 Fälle ) ein Absinken, 4% ( 3 Fälle ) veränderten sich nicht. In der Verteilung auf die Gruppen zeigten sich deutliche Unterschiede. Während bei V.+ 54% eine Veränderung über 0,9 mval/l aufwiesen, ( Maximalveränderung = 2,1 mval/l ) lag die bei V.- erreichte Höchstgrenze bei 0,9 mval/l.

Die Abweichungen von der Norm zeigen das gleiche Bild. 20% ( 16 Fälle ) Hyperkaliämien steht 1 Fall von Hypokaliämie gegenüber.

3.Chlor, n = 73;

Hier besteht ein genau ausgewogenes Verhältnis. In 45% ( 33 Fälle ) stieg der Serumspiegel, in ebenso vielen Fällen sank er. Bei 7 Fällen ( 10% ) veränderte er sich nicht. Bei der Gruppenverteilung findet man ebenfalls keine nennenswerten Unterschiede,

Ein geringes Übergewicht zeigen die Hyperchlorämien ( 16 Fälle = 22% ) gegenüber den Hypochlorämien ( 11 Fälle=

15% ).

4.Calcium, n = 63;

Mit 56% ( 35 Fälle ) überwiegen die Fälle, in denen der Serumspiegel des Calciums anstieg, gegenüber 36% (23 Fälle ) in denen er sank. 8% ( 5 Fälle ) zeigten unter Spironolacton keine Veränderung des Calciumspiegels.

Das entgegengesetzte Bild bieten die Normabweichungen. Es wurde nur ein Fall von Hypercalcämie verzeichnet, jedoch 11 Fälle ( 18% ) von Hypocalcämie.

B.Säure-Basen-Haushalt, n = 42;

38% Acidosen ( 16 Fälle ) stehen 14% ( 6 Fälle ) Alkalosen gegenüber.Im einzelnen gliedern sich diese Ergebnisse folgendermaßen auf:

48% ( 2o Fälle ) zeigen keine Veränderung,
5% ( 2 Fälle ) entwickelten eine dekompensierte metabolische Alkalose,
9% ( 4 Fälle ) eine kompensierte metabolische Alkalose,
12% ( 5 Fälle ) eine dekompensierte metabolische Acidose,
26% ( 11 Fälle ) eine kompensierte metabolische Acidose.

C.Harnpflichtige Substanzen

Kreatinin, n = 48;
Harnstoff, n = 43;
Harnsäure, n = 31;

Die drei erfaßten Substanzen wiesen in ihrem Verhalten unter Spironolacton große Ähnlichkeit miteinander auf.

In 34 Fällen ( 71% ) zeigte der Kreatininserumspiegel eine aufwärtsgerichtete Tendenz. Bei Harnstoff sind es 65% (28 Fälle ), bei Harnsäure 68% ( 21 Fälle ).

Ein Absinken im Serumspiegel war beim Kreatinin in 8 Fällen ( 17% ) zu finden. 13 Fälle ( 30% ) wiesen ein Absinken des Harnstoffspiegels auf. Das gleiche Verhalten zeigte in 9 Fällen( 29% ) der Harnsäurespiegel.

Beim Kreatinin zeigten 6 Fälle ( 12% ) keine Verände=

rung, beim Harnstoff 2 Fälle ( 5% ), bei der Harnsäure 1 Fall.

Wie schon oben erwähnt (s.S. 4 ) , geben die für die Normabweichungen erhaltenen Zahlen bei den Retentionswerten ein nicht ganz korrektes Bild. Ein der Wirklichkeit näheres Bild geben die Zahlen, die unter der Rubrik "Veränderungen" aufgezeichnet sind. Die Zahlen für die Normabweichungen liegen sicherlich höher,als sie hier angegeben sind.

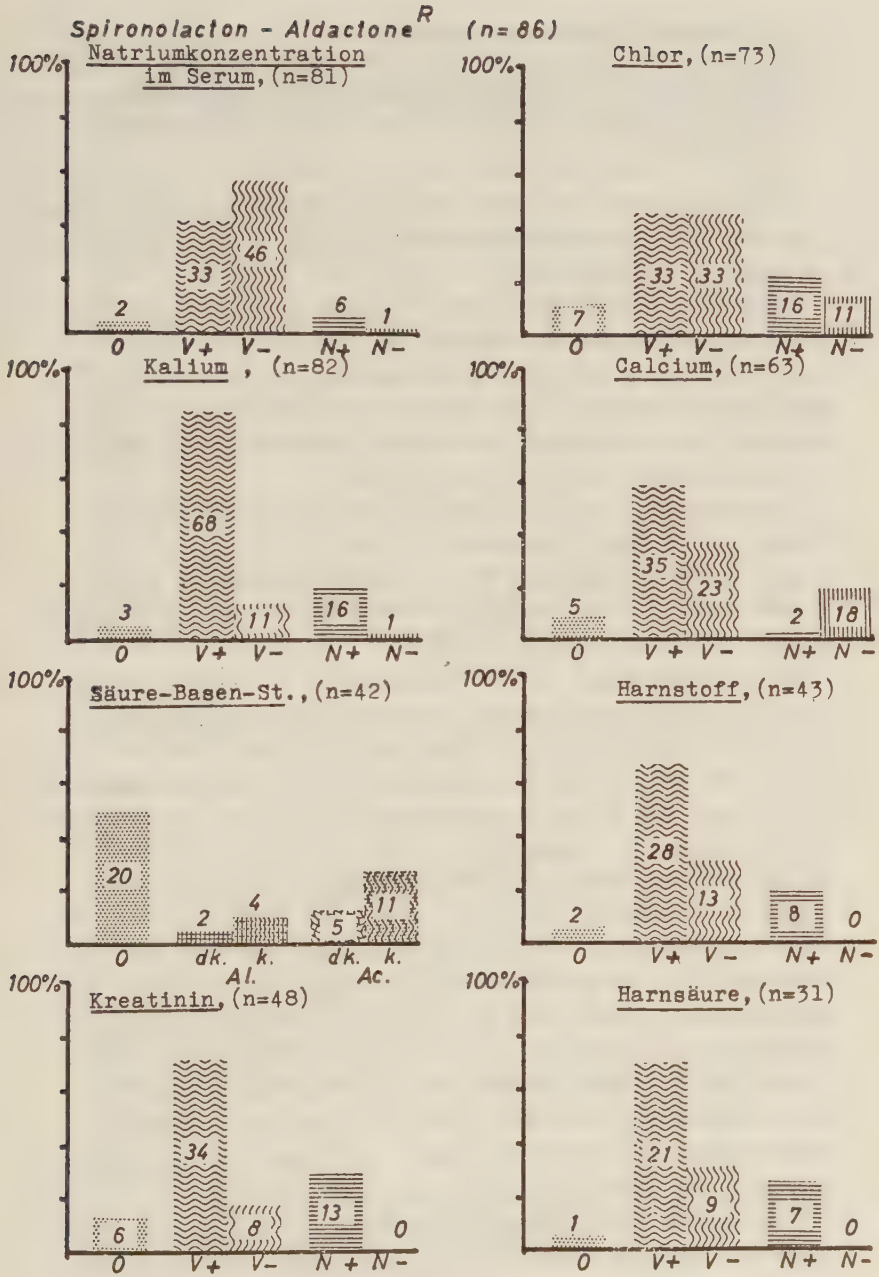
Werte unterhalb der Norm wurden für die drei harnpflichtigen Stoffe nicht gefunden.

13 Fälle ( 27% ) wiesen Hyperkreatinämien auf. In 8 Fällen ( 19% ) überschritt der Harnstoffspiegel 40mg%. Bei 7 Fällen ( 23% ) überschritt der Harnsäurespiegel die Norm.

Spironolactom - Aldactone$^{R}$, n = 86

| | Na | K | Cl | Ca | Kr | $U^{+}$ | $U^{-}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| keine Angabe | 5 | 4 | 13 | 23 | 38 | 43 | 55 |
| keine Veränd. | 2 = 3% | 3 = 4% | 7 =10% | 5 = 8% | 6 =12% | 2 = 5% | 1 = 3% |
| V.+ | 33 =40% | 68 =83% | 33 =45% | 35 =56% | 34 =71% | 28 =65% | 21 =68% |
| V.- | 46 =57% | 11 =13% | 33 =45% | 23 =36% | 8 =17% | 13 =30% | 9 =29% |
| N.+ | 5 = 6% | 16 =20% | 16 =22% | 1 = 2% | 13 =27% | 8 =19% | 7 =23% |
| N.- | 1 = 1% | 1 = 1% | 11 =15% | 11 =18% | 0 | 0 | 0 |
| V.+ | 5- 12<br>9- 4<br>15- 14<br>m.- 3 | 0,3- 11<br>0,6- 7<br>0,9- 11<br>1,2- 17<br>1,5- 9<br>1,8- 9<br>m. - 4 | 3- 8<br>6- 12<br>9- 7<br>12- 2<br>m.- 4 | 0,3- 14<br>0,6- 11<br>0,9- 4<br>1,2- 3<br>m. - 3 | 0,3- 17<br>0,6- 7<br>0,9- 7<br>1,2- 0<br>m. - 3 | 19- 13<br>39- 8<br>59- 2<br>79- 2<br>99- 2<br>149- 0<br>m. - 1 | 1,9- 15<br>3,9- 1<br>5,9- 4<br>7,9- 0<br>9,9- 0<br>m. - 1 |
| V.- | 5- 8<br>9- 21<br>15- 12<br>m.- 5 | 0,3- 3<br>0,6- 6<br>0,9- 2<br>1,2- 0<br>1,5- 0<br>1,8- 0<br>m. - 0 | 3- 10<br>6- 10<br>9- 6<br>12- 4<br>m.- 3 | 0,3- 11<br>0,6- 5<br>0,9- 6<br>1,2- 1<br>m. - 0 | 0,3- 6<br>0,6- 1<br>0,9- 1<br>1,2- 0<br>m. - 0 | 19- 5<br>39- 5<br>59- 3<br>79- 0<br>99- 0<br>149- 0<br>m. - 0 | 1,9- 5<br>3,9- 3<br>5,9- 0<br>7,9- 1<br>9,9- 0<br>m. - 0 |
| N.+ | 5- 3<br>9- 2<br>15- 0<br>m.- 0 | 0,3- 7<br>0,6- 2<br>0,9- 6<br>1,2- 1<br>1,5- 0<br>1,8- 0<br>m. - 0 | 3- 9<br>6- 3<br>9- 2<br>12- 1<br>m.- 1 | 0,3- 0<br>0,6- 0<br>0,9- 1<br>1,2- 0<br>m. - 0 | 0,3- 5<br>0,6- 4<br>0,9- 2<br>1,2- 0<br>m. - 2 | 19- 4<br>39- 2<br>59- 0<br>79- 1<br>99- 0<br>149- 0<br>m. - 1 | 1,9- 4<br>3,9- 2<br>5,9- 0<br>7,9- 0<br>9,9- 0<br>m. - 1 |
| N.- | 5- 1<br>9- 0<br>15- 0<br>m.- 0 | 0,3- 1<br>0,6- 0<br>0,9- 0<br>1,2- 0<br>1,5- 0<br>1,8- 0<br>m. - 0 | 3- 3<br>6- 4<br>9- 2<br>12- 2<br>m.- 0 | 0,3- 7<br>0,6- 3<br>0,9- 1<br>1,2- 0<br>m. - 0 | 0,3- 0<br>0,6- 0<br>0,9- 0<br>1,2- 0<br>m. - 0 | 19- 0<br>39- 0<br>59- 0<br>79- 0<br>99- 0<br>149- 0<br>m. - 0 | 1,9- 0<br>3,9- 0<br>5,9- 0<br>7,9- 0<br>9,9- 0<br>m. - 0<br>0 |

| Säure-Basen St. | | | dekomp.met.Alkalose | 2 | 5% |
|---|---|---|---|---|---|
| keine Angabe | 44 | | komp.met.Alkalose | 4 | 9% |
| | | | dekomp.met.Acidose | 5 | 12% |
| keine Veränd. | 20 | 48% | komp.met.Acidose | 11 | 26% |


Spironolacton - Aldactone® (n=86)
Natriumkonzentration im Serum, (n=81)
100%
2
33
46
6
1
0
V+
V-
N+
N-
Chlor, (n=73)
7
33
33
16
11
Kalium, (n=82)
3
68
11
16
1
Calcium, (n=63)
5
35
23
2
18
Säure-Basen-St., (n=42)
20
2
4
5
11
dk.
k.
Al.
Ac.
Harnstoff, (n=43)
2
28
13
8
0
Kreatinin, (n=48)
6
34
8
13
0
Harnsäure, (n=31)
1
21
9
7
0

## II. Hydrochlorothiazid - Esidrix[R]

### 1. Beschreibung des Medikaments und seiner Wirkungen

6-Chlor-7sulfamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiadiazinderivat, das aus dem Carboanhydrasehemmstoff vom Typ des Azetazolamids entwickelt wurde. ( 27 )

Sein Angriffsort am Nephron ist der proximale Tubulus, wo die Rückresorption von Natrium gehemmt wird. Damit wird auch die Wasser - und Chlorausscheidung erhöht. Die gleiche Wirkung wird für den distalen Tubulus diskutiert, wo außerdem eine carboanhydrasehemmende Wirkung zu verzeichnen ist. ( 5,7,25,31,33 )

Bei einmaliger Applikation ergibt sich eine Wirkungsdauer von 12 bis 18 Stunden,( 2,29 )

Das Indikationsgebiet des Hydrochlorothiazids umfaßt Ödeme cardialer und renaler Genese und Flüssigkeitsansammlungen bei Leberzirrhose.( 2,7 )

Die Auswirkungen auf den Serumgehalt an Elektrolyten wird als weit ausgeprägter angegeben,als bei den anderen hier besprochenen Diuretika. Der Kaliumverlust ist sichtlich größer als beim Furosemid. So wird zum Beispiel ein Sinken des Kaliumserumspiegels bei 13 von 15 gesunden Versuchspersonen angegeben. K I N D E R M A N N fand einen Kaliumserumspiegel von 2,5mval/l nach Hydrochlorothiazid. ( 6,24,25 )

Der Kaliumverlust erklärt sich einmal aus dem vermehrten Natriumangebot im distalen Teil des Tubulus, zum anderen daraus, daß durch die carboanhydrasehemmende Wirkung des Hydrochlorothiazids weniger Wasserstoffionen zur Verfügung stehen, so daß das Kalium auch für die Wasserstoffionen die Rolle des Austauschpartners für Natrium mit übernehmen muß, Die Folge ist eine hypokaliämische Acidose.( 31 )

Unabhängig vom Carboanhydrasemechanismus ist die häufiger angegebene extrazelluläre Alkalose, die bei län-

gerer Applikation beobachtet wurde. Sie wird erklärt durch den Austausch von intrazellulärem Kalium gegen extrazelluläre Natrium- und Wasserstoffionen. ( 6,30 )

Damit ergeben sich auch für den Natriumverlust zwei Wege. Zum einen geht Natrium über die Niere verloren, zum anderen findet eine Natriumverschiebung aus dem Extrazellulären Raum in den Intrazellulären Raum statt.

Manche Autoren geben den Natriumspiegel im Serum als nicht signifikant verändert an. (33) Andere berichten von einem Anstieg bis zu 5mval/l in einem Drittel der Fälle. ( 25 )

Chlor tritt im Urin vermehrt auf. Für den Serumspiegel werden Abnahmen bis 10mval/l auf 89 mval/l angegeben. ( 6,25 )

Der Serumspiegel des Kreatinins und der Harnssäure wurde von verschiedenen Autoren erhöht gefunden.(2,25,29)

An Nebenwirkungen erwartet man hauptsächlich Hypokaliämien, Hypochlorämien, Alkalosen, Harnsäure- und Harnstoffanstieg. ( 2,4,7,9,24,25,29,30 )

2.Ergebnisse

Gesamtzahl der ausgewerteten Fälle, n = 39;

A.Elektrolyte

1.Natrium, n = 38;

Wie bei den anderen Medikamenten bietet auch unter Hydrochlorothiazid der Natriumserumspiegel ein recht ausgewogenes Bild. 18 Fälle (47%) lassen eine aufwärtsgerichtete Tendenz erkennen, 17 Fälle(45%) eine abwärtsgerichtete. In drei Fällen ( 8% ) veränderte sich der Natriumserumspiegel nicht.

Hypernatriämien oder Hyponatriämien wurden nicht gefunden.

2.Kalium, n = 39;

Unter Hydrochlorothiazid sinkt der Kaliumserumspiegel in den meisten Fällen.( 29 Fälle = 74% ). In nur 10 Fällen ( 26% ) stieg er an.

Hyperkaliämien wurden keine registriert, dagegen

fanden sich in 5 Fällen ( 13% ) Hypokaliämien.

3.Chlor, n = 30;

Während der Chlorspiegel im Serum in 23 Fällen (77%) sank, zeigte er in 7 Fällen ( 23 % ) eine Aufwärtsbewegung.

Dieses Ergebnis findet seine Bestätigung, indem sich keine Hyperchlorämie, jedoch 5 Hypochlorämien ( 17% ) zeigten.

4.Calcium, n = 24;

Unter Hydrochlorothiazid ergab sich in 14 Fällen, ( 59% ) ein Anstieg des Calciums im Serumspiegel, in 8 Fällen ( 33% ) ein Absinken. In 2 Fällen wurde keine Veränderung verzeichnet.

Die Normabweichungen sind mit einer Hypercalcämie und 2 Hypocalcämien gering.

B.Säure-Basen-Haushalt, n = 19;

Fünf Alkalosen , davon drei dekompensiert, stehen 1 kompensierten Acidose gegenüber.

C.Harnpflichtige Substanzen,

Kreatinin, n = 18;
Harnstoff, n = 17;
Harnsäure, n = 13;

Auch unter Hydrochlorothiazid ist das Verhalten der Retentionswerte untereinander ähnlich. Beim Kreatinin zeigte der Serumspiegel in 10 Fällen ( 56% ) einen Anstieg, bei 8 Fällen ( 44% ) wurde ein Absinken beobachtet. In 3 Fällen wurde die Norm überschritten.

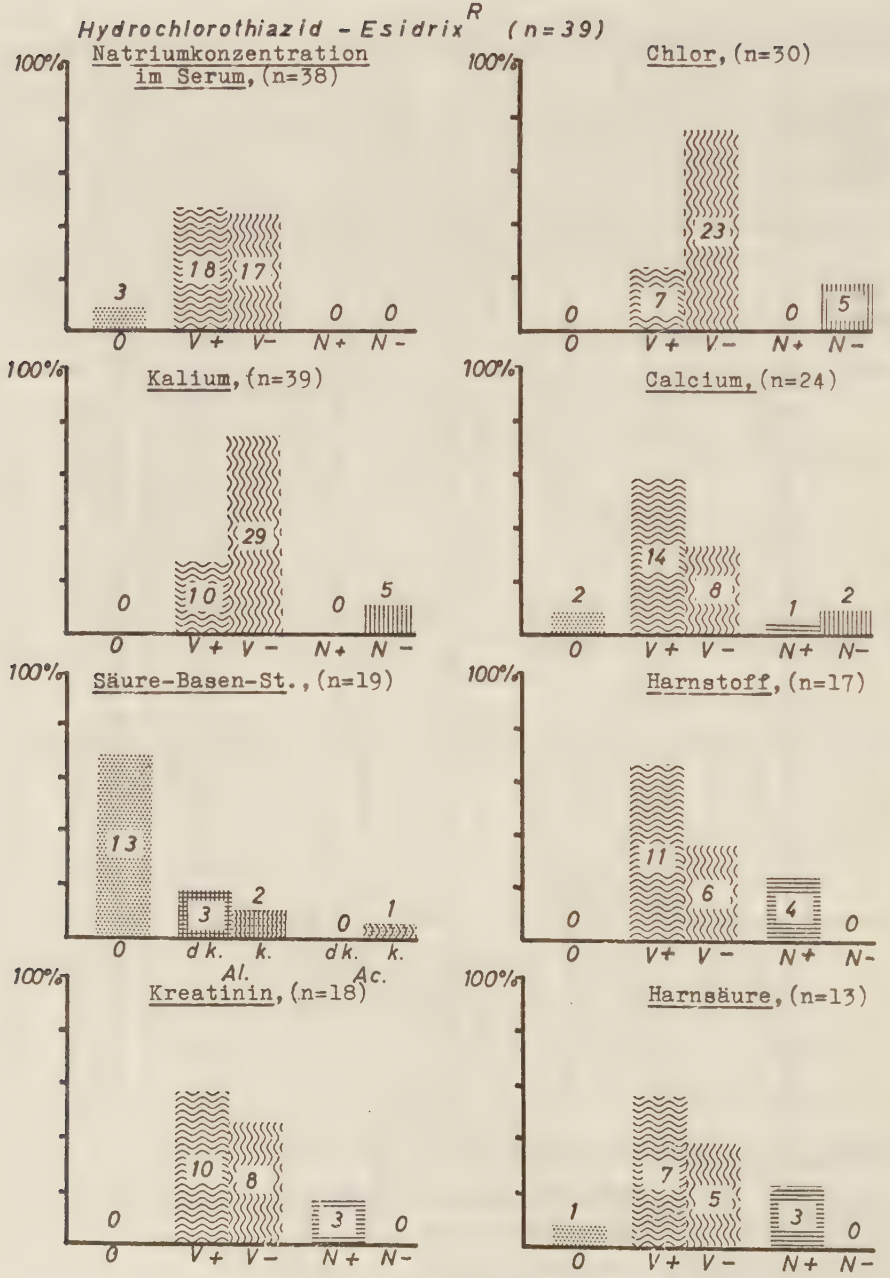
Beim Harnstoff stieg der Serumspiegel in 11 Fällen (65%) an, in 6 Fällen ( 35% ) sank er, 4 von 17 Fällen überschritten die Normgrenze.

Von 13 Fällen zeigte in einem Fall der Harnsäurespiegel keine Veränderung. In 5 Fällen ( 38% ) fiel er ab, in 7 Fällen ( 54% ) stieg er an. 3 von 13 ( 23% ) überschritten die Normgrenze.

Hydrochlorothiazid – Esidrix$^{R}$, n = 39

| | Na | K | Cl | Ca | Kr | $U^{+}$ | $U^{-}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| keine Angabe | 1 | 0 | 9 | 15 | 21 | 22 | 26 |
| keine Veränd. | 3 = 8% | 0 | 0 | 2 = 8% | 0 | 0 | 1 = 8% |
| V.+ | 18 =47% | 10 =26% | 7 =23% | 14 =59% | 10 =56% | 11 =65% | 7 =54% |
| V.– | 17 =45% | 29 =74% | 23 =77% | 8 =33% | 8 =44% | 6 =35% | 5 =38% |
| N.+ | 0 | 0 | 0 | 1 = 4% | 3 =17% | 4 =24% | 3 =23% |
| N.– | 0 | 5 =13% | 5 =17% | 2 = 8% | 0 | 0 | 0 |
| V.+ | 5– 7<br>9– 7<br>15– 4<br>m.– 0 | 0,3– 7<br>0,6– 3<br>0,9– 0<br>1,2– 0<br>1,5– 0<br>1,8– 0<br>m. – 0 | 3– 1<br>6– 3<br>9– 1<br>12– 0<br>m.– 2 | 0,3– 8<br>0,6– 4<br>0,9– 1<br>1,2– 1<br>m. – 0 | 0,3– 5<br>0,6– 4<br>0,9– 1<br>1,2– 0<br>m. – 0 | 19– 7<br>39– 3<br>59– 1<br>79– 0<br>99– 0<br>149– 0<br>m. – 0 | 1,9– 1<br>3,9– 4<br>5,9– 2<br>7,9– 0<br>9,9– 0<br>m. – 0 |
| V.– | 5– 6<br>9– 9<br>15– 2<br>m.– 0 | 0,3– 7<br>0,6– 8<br>0,9– 6<br>1,2– 3<br>1,5– 5<br>1,8– 0<br>m. – 0 | 3– 7<br>6– 7<br>9– 6<br>12– 2<br>m.– 1 | 0,3– 5<br>0,6– 2<br>0,9– 1<br>1,2– 0<br>m. – 0 | 0,3– 4<br>0,6– 2<br>0,9– 1<br>1,2– 0<br>m. – 1 | 19– 3<br>39– 2<br>59– 0<br>79– 0<br>99– 0<br>149– 1<br>m. – 0 | 1,9– 3<br>3,9– 1<br>5,9– 1<br>7,9– 0<br>9,9– 0<br>m. – 0 |
| N.+ | 5– 0<br>9– 0<br>15– 0<br>m.– 0 | 0,3– 0<br>0,6– 0<br>0,9– 0<br>1,2– 0<br>1,5– 0<br>1,8– 0<br>m. – 0 | 3– 0<br>6– 0<br>9– 0<br>12– 0<br>m.– 0 | 0,3– 1<br>0,6– 0<br>0,9– 0<br>1,2– 0<br>m. – 0 | 0,3– 2<br>0,6– 1<br>0,9– 0<br>1,2– 0<br>m. – 0 | 19– 3<br>39– 0<br>59– 1<br>79– 0<br>99– 0<br>149– 0<br>m. – 0 | 1,9– 1<br>3,9– 2<br>5,9– 0<br>7,9– 0<br>9,9– 0<br>m. – 0 |
| N.– | 5– 0<br>9– 0<br>15– 0<br>m.– 0 | 0,3– 2<br>0,6– 2<br>0,9– 0<br>1,2– 1<br>1,5– 0<br>1,8– 0<br>m. – 0 | 3– 2<br>6– 2<br>9– 0<br>12– 1<br>m.– 0 | 0,3– 0<br>0,6– 2<br>0,9– 0<br>1,2– 0<br>m. – 0 | 0,3– 0<br>0,6– 0<br>0,9– 0<br>1,2– 0<br>m. – 0 | 19– 0<br>39– 0<br>59– 0<br>79– 0<br>99– 0<br>149– 0<br>m. – 0 | 1,9– 0<br>3,9– 0<br>5,9– 0<br>7,9– 0<br>9,9– 0<br>m. – 0 |

| Säure-Basen St. | | | dekomp.met.Alkalose | 3 | 17% |
|---|---|---|---|---|---|
| keine Angabe | 20 | | komp.met.Alkalose | 2 | 10% |
| | | | dekomp.met.Acidose | 0 | 0 |
| keine Veränd. | 13 | 68% | komp.met.Acidose | 1 | 5% |


Hydrochlorothiazid - Esidrix R (n=39)
Natriumkonzentration im Serum, (n=38)
100%
3
18
17
0
0
0
V+
V-
N+
N-
Chlor, (n=30)
100%
0
7
23
0
5
0
V+
V-
N+
N-
Kalium, (n=39)
100%
0
10
29
0
5
0
V+
V-
N+
N-
Calcium, (n=24)
100%
2
14
8
1
2
0
V+
V-
N+
N-
Säure-Basen-St., (n=19)
100%
13
3
2
0
1
0
dk.
k.
dk.
k.
Al.
Ac.
Harnstoff, (n=17)
100%
0
11
6
4
0
0
V+
V-
N+
N-
Kreatinin, (n=18)
100%
0
10
8
3
0
0
V+
V-
N+
N-
Harnsäure, (n=13)
100%
1
7
5
3
0
0
V+
V-
N+
N-

## III. Furosemid - Lasix$^{R}$

### 1. Beschreibung des Medikaments und seiner Wirkungen

N-(2'-Furylmethyl)-4-chlor-5-sulfamylanthranilsäure

Furosemid stellt ein den Thiaziden verwandtes Molekül vom Sulfonamidtyp dar. Sein Angriffsort ist der proximale Tubulus, der aufsteigende Teil der Henleschen Schleife, sowie der proximalste Teil des distalen Tubulus. Es hemmt die Natrium- und Wasserrückresorption. ( 1,32,37, 38 ).

Als Reaktion auf das vermehrte Angebot von Natrium im distalen Tubulus steigt die Ausscheidung von Kalium- und Wasserstoffionen im Urin an. ( 1,37,38 )

Die verminderte Chlorrückresorption erklärt sich aus der Blockierung der Natriumrückresorption und als Folge des gesteigerten Kaliumverlustes. Die vorwiegend ausgeschiedenen Ionen sind Natrium und Chlor, wobei Chlor im Vordergrund steht. ( 1,20,37 )

Furosemid hat keine hemmende Wirkung auf die Carboanhydrase. ( 1,37 )

In vergleichbaren Dosen erreicht Furosemid eine um 200% größere Flüssigkeitsausscheidung als Hydrochlorothiazid und eine doppelt so große Natriumausscheidung. (12,38 ) Trotzdem soll der Kaliumverlust in kleinen und vergleichbaren Dosen geringer sein als bei den Thiaziden. ( 38,40)

Im Vergleich zu den Thiaziden werden für Furosemid zusätzliche Wirkungsorte angegeben, da bei maximaler Thiaziddiurese Furosemid die Diurese noch erhöhen kann. ( 19)

Hingegen sollen Furosemid und Ethacrynsäure die gleichen Angriffsorte im Nephron haben. Unterstützt wird diese Theorie durch die Tatsache, daß die maximale Diurese unter Furosemid durch Ethacrynsäure nicht gesteigert werden kann. Dies gilt auch umgekehrt. ( 19 )

Das Maximum der diuretischen Wirkung nach einmaliger Furosemidapplikation ist nach 1 bis 2 Stunden zu beobach-

ten. Die Wirkungsdauer wird mit 6 Stunden angegeben. Ein Unterschied in der diuretischen Wirkung nach 25mg und nach 50mg wird verneint. ( 34 )

Die Indikation von Furosemid umfaßt Ödeme cardialer und renaler Genese, sowie Flüssigkeitsansammlungen bei Leberzirrhose.( 1,27,34 )

An Nebenwirkungen werden angegeben Hypokaliämie, Hypochlorämie, Alkalose, weiterhin eine Vermehrung der Harnsäure und des Harnstoffs im Serum. ( 1,12,26,37,38 )

2.Ergebnisse

Gesamtzahl der ausgewerteten Fälle, n = 72;

A.Elektrolyte

1.Natrium, n = 63;

Die Auswertung des Natriumserumspiegels ergab bei 26 Fällen ( 41% ) eine Aufwärtsbewegung, bei 30 Fällen ( 48% ) eine Abwärtsbewegung. In 7 Fällen veränderte sich der Natriumserumspiegel nicht.

Entsprechend ergeben sich auch bei den Normabweichungen keine auffallenden Unterschiede. Es wurde keine Hypernatriämie unter Furosemid verzeichnet und nur zwei Hyponatriämien.

2.Kalium, n = 69;

In zwei Drittel der Fälle ( 46 Fälle = 67% ) sank der Kaliumserumspiegel unter Furosemid.In nur 21 Fällen ( 30% ) wurde eine Aufwärtsbewegung verzeichnet. 2 Fälle zeigten keine Veränderung.

Das Bild der Normabweichungen entspricht nicht ganz den Erwartungen nach dem eben beschriebenen Ergebnis.Nur 4 Hypokaliämien ( 6% ) stehen 2 Hyperkaliämien gegenüber.

3.Chlor, n = 58;

Fast viermal so groß ist die Anzahl der Fälle , in denen der Serumspiegel sank ( 43 Fälle = 74% ) ,wie die Anzahl derer, in denen er anstieg ( 12 Fälle = 21% ).

Diese Tendenz zur Abnahme des Chlorspiegels im Serum

wird bestätigt durch 9 Hypochlorämien ( 16% ) gegen= über 5 Hyperchlorämien ( 9% ).

4. Calcium, n = 56;

Während bei 22 Fällen ( 39% ) der Serumspiegel anstieg, sank er bei 29 Fällen ( 52% ).5 Fälle zeigten keine Ver= änderung.

Hypercalcämien wurden nicht gefunden. Mit 9 Hypocal= cämien ( 16 % ) wird das eben genannte Ergebnis erhärtet.

B. Säure-Basen-Haushalt, n = 16;

Von den 16 untersuchten Fällen zeigten 11 ( 69% ) keine Veränderung unter Furosemid. Acidosen wurden nicht gefun= den. Dagegen erhielten wir 5 Alkalosen ( 31% ) , von denen 1 dekompensiert war.

6. Harnpflichtige Substanzen

Kreatinin, n = 47;
Harnstoff, n = 44;
Harnsäure, n = 38;

Kreatinin setzt sich deutlich von den beiden anderen Stoffen ab. Es weist mehr Fälle auf, indenen der Serumspie= gel sank ( 21 Fälle = 45%; Harnstoff 15 Fälle = 34%; Harnsäure 16 Fälle = 42% ), als solche, in denen er an= stieg ( 17 Fälle = 36%; Harnstoff 29 Fälle = 66%; Harn= säure 21 Fälle = 55% ).

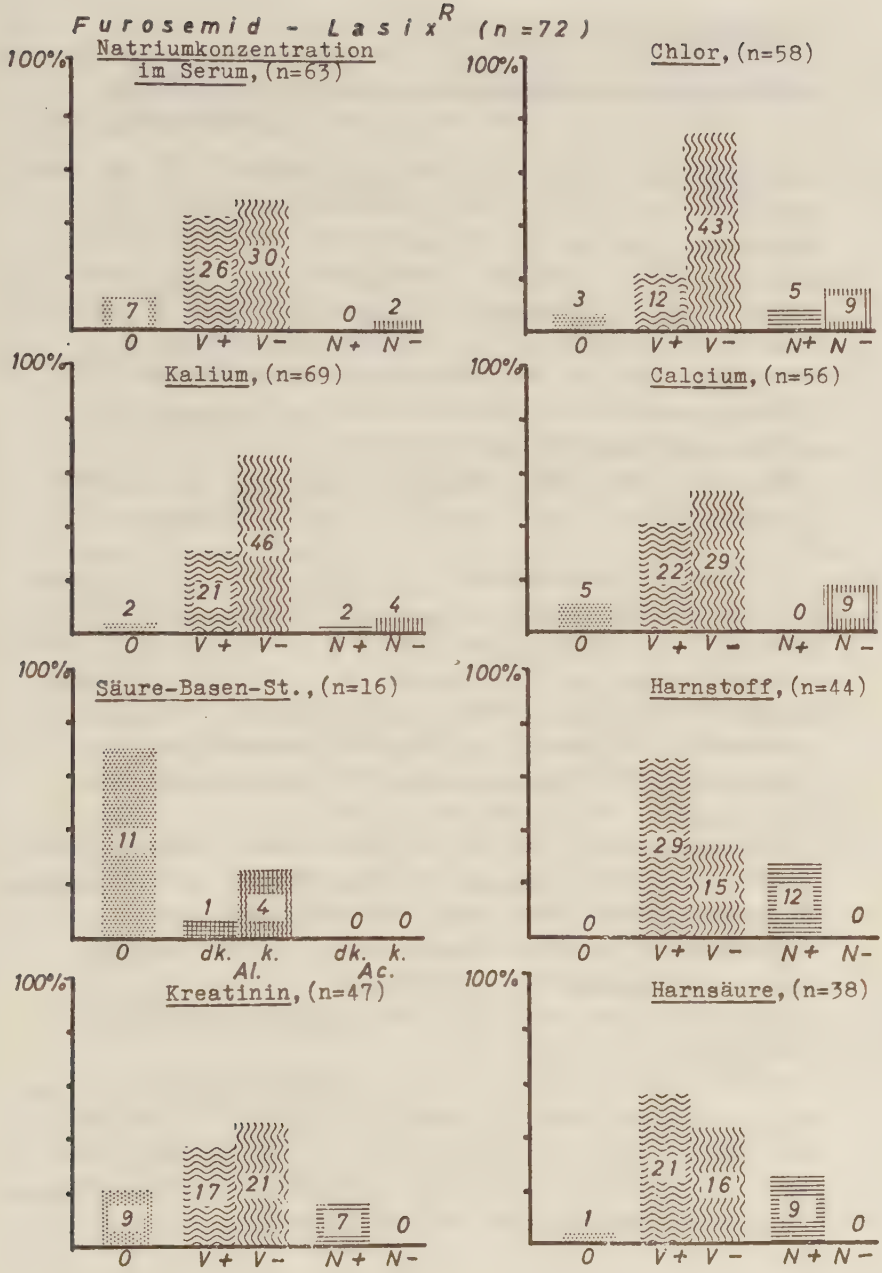
Auch die Normabweichungen des Kreatininserumspiegel liegen mit 7 Fällen ( 15% ) niedriger als bei Harnstoff ( 12 Fälle = 27% ) und Harnsäure ( 9 Fälle = 24% ).

Abweichungen unter die unteren Normgrenzen fanden sich in keinem Fall.

Furosemid - Lasix$^{R}$, n = 72

| | Na | K | Cl | Ca | Kr | $U^{+}$ | $U^{-}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| keine Angabe | 9 | 3 | 14 | 16 | 25 | 28 | 34 |
| keine Veränd. | 7 =11% | 2 = 3% | 3 = 5% | 5 = 9% | 9 =19% | 0 = 0 | 1 = 3% |
| V.+ | 26 =41% | 21 =30% | 12 =21% | 22 =39% | 17 =36% | 29=66% | 21 =55% |
| V.- | 30 =48% | 46 =67% | 43 =74% | 29 =52% | 21 =45% | 15=34% | 16 =42% |
| N.+ | 0 = 0 | 2 = 3% | 5 = 9% | 0 = 0 | 7 =15% | 12=27% | 9 =24% |
| N.- | 2 = 3% | 4 = 6% | 9 =16% | 9 =16% | 0 = 0 | 0= 0 | 0 =0 |
| V.+ | 5- 5<br>9- 11<br>15- 9<br>m.- 1 | 0,3- 7<br>0,6- 7<br>0,9- 3<br>1,2- 2<br>1,5- 1<br>1,8- 0<br>m. - 1 | 3- 5<br>6- 4<br>9- 1<br>12- 1<br>m.- 1 | 0,3- 9<br>0,6- 10<br>0,9- 1<br>1,2- 2<br>m. - 0 | 0,3- 11<br>0,6- 4<br>0,9- 1<br>1,2- 1<br>m. - 0 | 19- 18<br>39- 4<br>59- 6<br>79- 0<br>99- 0<br>149- 1<br>m. - 0 | 1,9- 10<br>3,9- 10<br>5,9- 1<br>7,9- 0<br>9,9- 0<br>m. - 0 |
| V.- | 5- 6<br>9- 14<br>15- 9<br>m.- 1 | 0,3- 11<br>0,6- 16<br>0,9- 8<br>1,2- 3<br>1,5- 4<br>1,8- 3<br>m. - 1 | 3- 10<br>6- 17<br>9- 10<br>12- 4<br>m.- 2 | 0,3- 13<br>0,6- 9<br>0,9- 6<br>1,2- 0<br>m. - 1 | 0,3- 7<br>0,6- 9<br>0,9- 5<br>1,2- 0<br>m. - 0 | 19- 10<br>39- 1<br>59- 3<br>79- 0<br>99- 1<br>149- 0<br>m. - 0 | 1,9- 8<br>3,9- 6<br>5,9- 2<br>7,9- 0<br>9,9- 0<br>m. - 0 |
| N.+ | 5- 0<br>9- 0<br>15- 0<br>m.- 0 | 0,3- 1<br>0,6- 0<br>0,9- 0<br>1,2- 1<br>1,5- 0<br>1,8- 0<br>m. - 0 | 3- 3<br>6- 0<br>9- 0<br>12- 2<br>m.- 0 | 0,3- 0<br>0,6- 0<br>0,9- 0<br>1,2- 0<br>m. - 0 | 0,3- 7<br>0,6- 0<br>0,9- 0<br>1,2- 0<br>m. - 0 | 19- 6<br>39- 3<br>59- 3<br>79- 0<br>99- 0<br>149- 0<br>m. - 0 | 1,9- 8<br>3,9- 0<br>5,9- 1<br>7,9- 0<br>9,9- 0<br>m. - 0 |
| N.- | 5- 2<br>9- 0<br>15- 0<br>m.- 0 | 0,3- 3<br>0,6- 1<br>0,9- 0<br>1,2- 0<br>1,5- 0<br>1,8- 0<br>m. - 0 | 3- 4<br>6- 2<br>9- 1<br>12- 1<br>m.- 1 | 0,3- 4<br>0,6- 5<br>0,9- 0<br>1,2- 0<br>m. - 0 | 0,3- 0<br>0,6- 0<br>0,9- 0<br>1,2- 0<br>m. - 0 | 19- 0<br>39- 0<br>59- 0<br>79- 0<br>99- 0<br>149- 0<br>m. - 0 | 1,9- 0<br>3,9- 0<br>5,9- 0<br>7,9- 0<br>9,9- 0<br>m. - 0 |

| Säure-Basen St. | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| keine Angabe | 56 | | dekomp.met.Alkalose | 1 | 6% | |
| keine Veränd. | 11 | 69% | komp.met.Alkalose | 4 | 25% | |
| | | | dekomp.met.Acidose | 0 | 0 | |
| | | | komp.met.Acidose | 0 | 0 | |


Furosemid - Lasix R (n=72)
Natriumkonzentration im Serum, (n=63)
100%
7
26
30
0
2
0 V+ V- N+ N-
Chlor, (n=58)
100%
3
12
43
5
9
0 V+ V- N+ N-
Kalium, (n=69)
100%
2
21
46
2
4
0 V+ V- N+ N-
Calcium, (n=56)
100%
5
22
29
0
9
0 V+ V- N+ N-
Säure-Basen-St., (n=16)
100%
11
1
4
0
0
0 dk. k. dk. k.
Al. Ac.
Harnstoff, (n=44)
100%
0
29
15
12
0
0 V+ V- N+ N-
Kreatinin, (n=47)
100%
9
17
21
7
0
0 V+ V- N+ N-
Harnsäure, (n=38)
100%
1
21
16
9
0
0 V+ V- N+ N-

## IV. Ethacrynsäure - Hydromedin$^{R}$

### 1. Beschreibung des Medikaments und seiner Wirkungen

2,3-Dichlor-4-(2'-methylen-butyroyl)-phenoxyessigsäure

Ethacrynsäure ist ein ungesättigtes Ketonderivat von Phenoxyessigsäure. Es hemmt die Natriumrückresorption im proximalen Teil des Tubulus und wirkt außerdem auf den distalen Tubulus und den aufsteigenden Teil der Henleschen Schleife. Seine natriuretische und damit diuretische Wirkung ist größer als die des Hydrochlorothiazids und entspricht etwa der des Furosemids. ( 9,14,16,19,20 )

Ethacrynsäure wirkt so stark, daß es die renale Konzentrationsfähigkeit ausschaltet. ( 14 )

Bei einmaliger oraler Applikation beginnt die Diurese innerhalb einer Stunde und hält circa 6 Stunden an. ( 21, 27 )

Die Indikation entspricht der der anderen hier besprochenen Saluretika. Darüberhinaus findet Ethacrynsäure besonders dort Anwendung, wo andere Diuretika versagt haben.

Trotz beachtlicher Natriurese bleibt der Natriumserumspiegel im Bereich der Norm. Die Chlorurese entspricht der Natriurese, kann diese aber auch übertreffen. Ein Absinken des Chlorserumspiegels wird häufig beobachtet. ( 20,21,35, )

Die angegebenen Alkalosen werden erklärt durch die vermehrte Wasserstoffionenausscheidung , der keine äquivalente Bikarbonatausscheidung folgt. Es kommt hier zu einer "Kontraktion" des EZR ( C A N N O N ) um den ursprünglichen Bikarbonatgehalt des Serums. Außerdem wird die Bikarbonatausscheidung zugunsten der Chlorausscheidung unterdrückt. ( 9,10,35 )

Die Kaliumausscheidung nimmt unter Ethacrynsäure zu und wird auch hier durch das vermehrte Angebot an Natrium im distalen Teil des Tubulus erklärt. Kaliumwerte unter 4mval/l im Serum werden nicht angegeben. Es besteht jedoch die Tendenz zum Absinken des Serumspiegels. ( 9,14,16,17, 35 )

Während ein Anstieg für den Kreatininserumspiegel verneint wird, werden für den Harnsäurespiegel Werte bis zu 12mg% angegeben. Akute Gichtanfälle sind jedoch nicht beobachtet worden. ( 17,35 )

An Nebenwirkungen sind zu nennen Hypochlorämie und Alkalose, Anstieg von Harnsäure und Harnstoff im Serum. ( 9,17,21,35 )

2.Ergebnisse

Gesamtzahl der ausgewerteten Fälle, n = 83;

A.Elektrolyte

1.Natrium, n = 82;

Es wiederholt sich das Bild einer verhältnismäßig ausgewogenen Aufteilung zwischen Fällen, in denen der Natriumserumspiegel stieg ( 36 Fälle = 44% ) und solchen, in denen er sich senkte ( 41 Fälle = 50% ). Fünf Fälle ( 6%) zeigten keine Veränderung.

Hypernatriämien wurden keine gefunden, Hyponatriämien 2.

2.Kalium, n = 82;

Auch für Ethacrynsäure bestätigt sich die bei den vorangegangenen zwei Medikamenten gemachte Beobachtung.. Es überwiegen die Fälle, in denen der Kaliumserumspiegel fiel ( 66 Fälle = 81% ). Dem stehen nur 15 Fälle ( 18% ) gegenüber, in denen er anstieg. In 1 Fall blieb der Serumspiegel unbeeinflußt.

Die Hypokaliämien ( 20 Fälle = 24% ) übertreffen die Hyperkaliämien ( 3 Fälle = 4% ) um ein Vielfaches.

3.Chlor, n = 70;

Während in 26 Fälle ( 37% ) eine Aufwärtsbewegung zu verzeichnen war, ergab die Untersuchung in 41 Fällen ( 59% ) ein Absinken des Serumspiegels.

Dieses Ergebnis wird durch 16 Hypochlorämien ( 23% ) und nur 4 Hyperchlorämien ( 6% ) bestätigt.

4.Calcium, n = 75;

In 39 Fällen ( 52% ) stieg der Calciumspiegel unter Ethacrynsäure, in 32 Fällen ( 43% ) sank er.

Eine Hypercalcämie fand sich nicht. 14 Fälle ( 19% ) wiesen eine Hypocalcämie auf.

B.Säure-Basen-Haushalt, n = 31;

In 13 Fällen ( 42% ) wurden keine Normabweichungen verzeichnet. 15 Fälle ( 48% ) entwickelten ein Alkalose, 9 (29% ) davon waren dekompensiert.

Von den 3 Acidosen war 1 dekompensiert.

C.Harnpflichtige Substanzen

Kreatinin, n = 57;

Harnstoff, n = 55;

Harnsäure, n = 54;

Bei Kreatinin überwiegt die Zahl der Fälle, in denen sich der Serumspiegel senkte( 28 Fälle = 49% ). In 25 Fällen, (44%) stieg er an. Harnstoff und Harnsäure verhalten sich umgekehrt. Bei Harnstoff sind es 34 Fälle ( 62% ), die eine Aufwärtsbewegung machen ( Harnsäure 38 Fälle = 70% ). In nur 19 Fällen ( 34 % ) senkte sich der Harnstoffserumspiegel und in nur 15 ( 28% ) der Harnsäurespiegel im Serum.

Mit 14 Fällen (26%) übertrifft Harnsäure die Normabweichungen der beiden anderen Substanzen ( Kreatinin 9 Fälle=16%; Harnstoff 7 Fälle = 13% ).

Ethacrynsäure – Hydromedin$^{R}$, n = 83

| | Na | K | Cl | Ca | Kr | $U^{+}$ | $U^{-}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| keine Angabe | 1 | 1 | 13 | 8 | 26 | 28 | 29 |
| keine Veränd. | 5 = 6% | 1 = 1% | 3 = 4% | 4 = 5% | 4 = 7% | 2 = 4% | 1 = 2% |
| V.+ | 36 =44% | 15 =18% | 26 =37% | 39 =52% | 25 =44% | 34 =62% | 38 = 70% |
| V.– | 41 =50% | 66 =81% | 41 =59% | 32 =43% | 28 =49% | 19 =34% | 15 =28% |
| N.+ | 0 | 3 = 4% | 4 = 6% | 0 | 9 =16% | 7 =13% | 14 =26% |
| N.– | 2 = 2% | 20 =24% | 16 =23% | 14 =19% | 0 | 0 | 0 |
| V.+ | 5- 11<br>9- 10<br>15- 9<br>m.- 6 | 0,3- 4<br>0,6- 2<br>0,9- 5<br>1,2- 1<br>1,5- 3<br>1,8- 0<br>m. - 0 | 3- 12<br>6- 8<br>9- 3<br>12- 1<br>m.- 2 | 0,3- 19<br>0,6- 10<br>0,9- 5<br>1,2- 2<br>m. - 3 | 0,3- 13<br>0,6- 8<br>0,9- 3<br>1,2- 0<br>m. - 1 | 19- 22<br>39- 6<br>59- 4<br>79- 1<br>99- 1<br>149- 0<br>m. - 0 | 1,9- 21<br>3,9- 9<br>5,9- 7<br>7,9- 0<br>9,9- 0<br>m. - 1 |
| V.– | 5- 11<br>9- 16<br>15- 11<br>m.- 3 | 0,3- 19<br>0,6- 17<br>0,9- 18<br>1,2- 7<br>1,5- 3<br>1,8- 2<br>m. - 0 | 3- 10<br>6- 10<br>9- 9<br>12- 6<br>m.- 6 | 0,3- 14<br>0,6- 11<br>0,9- 6<br>1,2- 1<br>m. - 0 | 0,3- 15<br>0,6- 8<br>0,9- 1<br>1,2- 2<br>m. - 2 | 19- 10<br>39- 2<br>59- 2<br>79- 3<br>99- 0<br>149- 2<br>m. - 0 | 1,9- 6<br>3,9- 6<br>5,9- 1<br>7,9- 0<br>9,9- 2<br>m. - 0 |
| N.+ | 5- 0<br>9- 0<br>15- 0<br>m.- 0 | 0,3- 1<br>0,6- 2<br>0,9- 0<br>1,2- 0<br>1,5- 0<br>1,8- 0<br>m. - 0 | 3- 0<br>6- 3<br>9- 0<br>12- 1<br>m.- 0 | 0,3- 0<br>0,6- 0<br>0,9- 0<br>1,2- 0<br>m. - 0 | 0,3- 6<br>0,6- 2<br>0,9- 1<br>1,2- 0<br>m. - 0 | 19- 6<br>39- 0<br>59- 1<br>79- 0<br>99- 0<br>149- 0<br>m. - 0 | 1,9- 5<br>3,9- 6<br>5,9- 2<br>7,9- 1<br>9,9- 0<br>m. - 0 |
| N.– | 5- 1<br>9- 1<br>15- 0<br>m.- 0 | 0,3- 9<br>0,6- 5<br>0,9- 3<br>1,2- 1<br>1,5- 1<br>1,8- 1<br>m. - 0 | 3- 7<br>6- 4<br>9- 2<br>12- 3<br>m.- 0 | 0,3- 10<br>0,6- 4<br>0,9- 0<br>1,2- 0<br>m. - 0 | 0,3- 0<br>0,6- 0<br>0,9- 0<br>1,2- 0<br>m. - 0 | 19- 0<br>39- 0<br>59- 0<br>79- 0<br>99- 0<br>149- 0<br>m. - 0 | 1,9- 0<br>3,9- 0<br>5,9- 0<br>7,9- 0<br>9,9- 0<br>m. - 0 |

| Säure-Basen St. | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| keine Angabe | 52 | | dekomp.met.Alkalose | 9 | 29% |
| | | | komp.met.Alkalose | 6 | 19% |
| | | | dekomp.met.Acidose | 2 | 6% |
| keine Veränd. | 13 | 42% | komp.met.Acidose | 1 | 3% |

Ethacrynsäure - Hydromedin$^{R}$ (n = 83)

V. Gemeinsame Darstellung der Wirkungen unter der Therapie der drei mit Spironolacton kombinierten Medikamente

Gesamtzahl der ausgewerteten Fälle, n = 46;

Spironolacton + Hydrochlorothiazid, n = 15;
Spironolacton + Furosemid, n = 21;
Spironolacton + Ethacrynsäure, n = 10;

Da die Auswertung der Kombinationen nur eine geringe Zahl von Fällen für jede Kombination allein erbrachte, und da weiterhin in den untersuchten Angaben weitgehende Übereinstimmung in den Wirkungen der Kombinationen untereinander bestand, wurden alle drei nach gesonderter Untersuchung noch einmal zusammengefaßt.

Im folgenden Abschnitt wird vor allem auf die Zusammenfassung eingegangen. Treten nennenswerte Unterschiede auf, werden diese eigens erwähnt.

Die für jede einzelne Kombination angefertigten Tafeln und Tabellen finden sich aus Gründen der besseren Übersicht im Anhang.

A. Elektrolyte

1. Natrium, n = 42;

In allen drei Kombinationen stimmen die Ergebnisse fast identisch mit dem Gesamtergebnis überein. In 38% der Fälle stieg der Natriumspiegel, in 60% sank er.

Die Normabweichungen lassen keine Besonderheiten erkennen. 1 Hypernatriämie steht 3 Hyponatriämien gegenüber.

2. Kalium, n = 45;

Von dem gemeinsamen Ergebnis, in 67% der Fälle Anstieg des Serumspiegels, in 33% Absinken, weicht keine der drei Kombinationen nennenswert ab.

Es wurden 2 Hypokaliämien gefunden, die beide auf Spironolacton + Hydrochlorothiazid entfallen. Es werden 8 Hyperkaliämien ( 17% )gefunden, die sich etwa gleichmäßig auf die drei Kombinationen verteilen.

3.Chlor, n = 38;

In 10 Fällen stieg der Chlorserumspiegel ( 26% ), in 25 Fällen ( 66% ) senkte er sich.Hierbei hat Spironolacton + Furosemid die schwächste hypochlorämische Wirkung, da unter dieser Therapie sich der Serumspiegel nur in 50% der Fälle senkte, während es unter Spironolacton + Hydrochlorothiazid 88% sind, unter Spironolacton + Ethacrynsäure 80%.

Mit nur 5 Hyperchlorämien ( 14% ) gegenüber 11 Hypochlorämien ( 29% ) bestätigen die Normabweichungen das oben genannte Ergebnis.

Hyperchlorämien finden sich nur unter Spironolacton + Furosemid ( 5 Fälle ),so daß seine Sonderstellung innerhalb der drei Kombinationen untermauert wird.

4.Calcium, n = 34

In 25 Fällen stieg der Calciumspiegel im Serum an ( 73% ), in 9 Fällen (27%) sank er. Auch hier setzt sich Spironolacton + Furosemid wieder etwas von den anderen Kombinationen ab. Hier stieg der Serumspiegel in 61% und sank in 39% der Fälle.

Auch Normabweichungen finden sich nur unter Spironolacton + Furosemid. Es wurden 1 Hypercalcämie und 4 Hypocalcämien gefunden.

Die beiden anderen Kombinationen weisen also keine Normabweichungen auf, obwohl sie unter der Rubrik "Veränderungen" sehr viel entschiedenere Ergebnisse aufweisen, als Spironolacton + Furosemid.

B.Säure-Basen-Haushalt, n = 17

Das Verhältnis von Alkalosen ( 29% ) zu Acidosen (24%) ist annähernd ausgewogen. Doch ist das Verhalten des Säure-Basen-Haushaltes unter den drei Kombinationen sehr unterschiedlich.

Während Spironolacton + Hydrochlorothiazid keine erkennbaren Normabweichungen hervorriefen, entwickelte sich unter Spironolacton + Ethacrynsäure in drei von fünf Fällen eine Acidose, in 1 Fall eine Alkalose.

Unter Spironolacton + Furosemid entwickelte sich in 4 von 8 Fällen eine Alkalose und in 1 Fall eine Acidose.

C. Harnpflichtige Substanzen

1. Kreatinin, n = 28;

In 71% der Fälle stieg der Serumspiegel, in 25% fiel er ab. Auch hier hebt sich Spironolacton + Furosemid von den anderen Kombinationen ab. Unter dieser Kombination war in 57% der Fälle ein Ansteigen des Serumspiegels zu verzeichnen, in 36% in Absinken.

Die obere Normgrenze wurde insgesamt in 29% der Fälle überschritten. Von diesen 8 Fällen entfallen auf Spironolacton + Ethacrynsäure allein 5. Das bedeutet für diese Kombination , daß von 7 Fällen 5 die obere Normgrenze überschritten.

2. Harnstoff, n = 25;

Vom Gesamtergebnis ( V.+ = 76%, V.- = 24% ) setzt sich wiederum Spironolacton + Furosemid ab. Unter dieser Kombination stieg der Serumspiegel des Harnstoffs in nur 58% , in 48% senkte er sich.

Normabweichungen wurden insgesamt 4 von 25 ( 16% ) gefunden. Unter Spironolacton + Furesemid fanden sich keinerlei Normabweichungen. Unter Spironolacton + Hydrochlorothiazid überschreitet der Serumspiegel in 2 von 7 Fällen die obere Normgrenze, unter Spironolacton + Ethacrynsäure in 2 von 6 Fällen.

3. Harnsäure, n = 21;

In 76% stieg der Harnsäurespiegel an , in 19% senkte er sich.

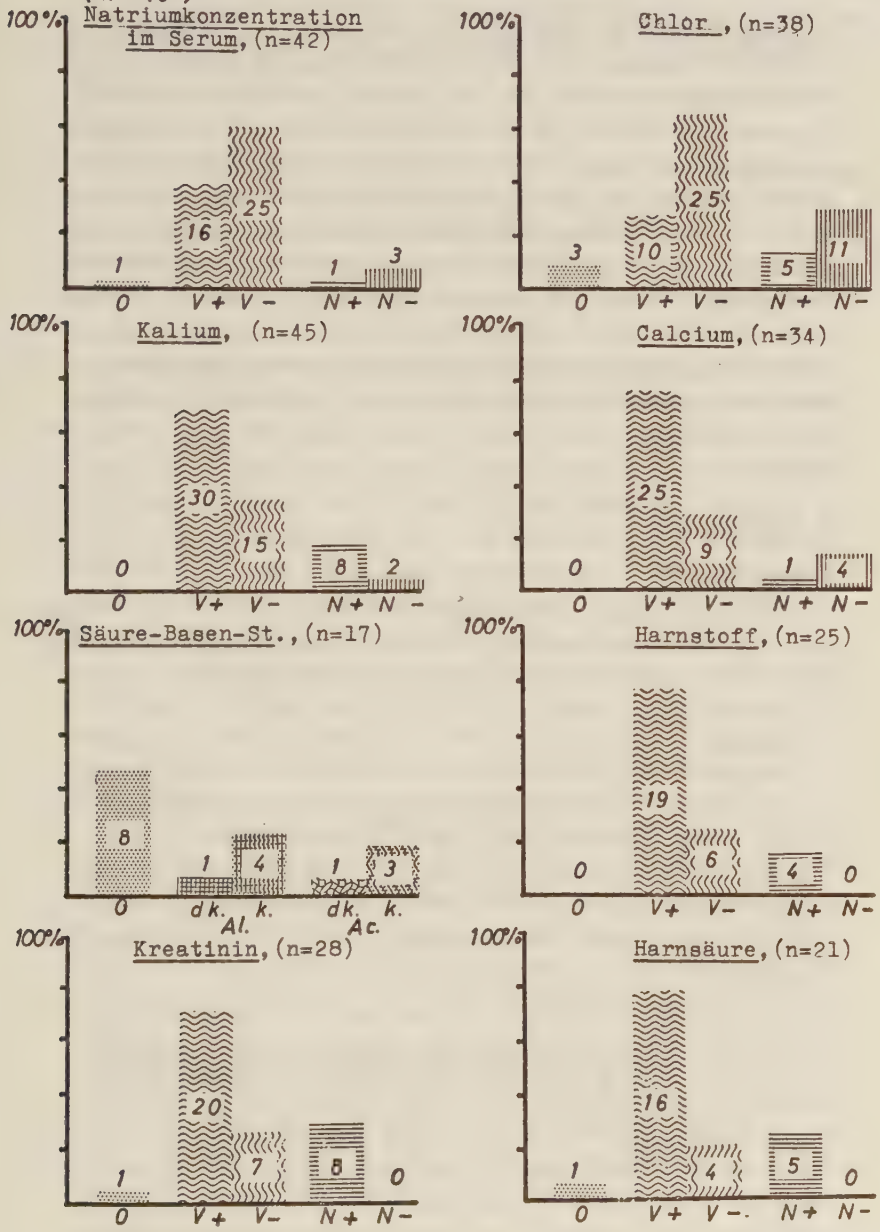
Von 21 Fällen wichen 5 ( 23% ) von der Norm ab. Nennenswerte Unterschiede zwischen den Kombinationen wurden nicht gefunden.

Zusammenfassung der mit Aldactone$^{R}$ kombinierten Medikamente, n = 46

| | Na | K | Cl | Ca | Kr | $U^+$ | $U^-$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| keine Angabe | 4 | 1 | 8 | 12 | 18 | 21 | 25 |
| keine Veränd. | 1 = 2% | 0 | 3 = 8% | 0 | 1 = 4% | 0 | 1 = 5% |
| V.+ | 16 =38% | 30 =67% | 10 =26% | 25 =73% | 20 =71% | 19 =76% | 16 =76% |
| V.- | 25 =60% | 15 =33% | 25 =66% | 9 =27% | 7 =25% | 6 =24% | 4 =19% |
| N.+ | 1 =2% | 8 =17% | 5 =14% | 1 = 3% | 8 =29% | 4 =16% | 5 =23% |
| N.- | 3 = 7% | 2 =4% | 11 =29% | 4 =12% | 0 | 0 | 0 |
| V.+ | 5- 4<br>9- 6<br>15- 6<br>m.- 0 | 0,3- 4<br>0,6- 5<br>0,9- 4<br>1,2-10<br>1,5- 1<br>1,8- 2<br>m. - 4 | 3- 2<br>6- 2<br>9- 4<br>12- 0<br>m.- 2 | 0,3- 9<br>0,6- 8<br>0,9- 3<br>1,2- 3<br>m. - 2 | 0,3-10<br>0,6- 3<br>0,9- 2<br>1,2- 3<br>m. - 2 | 19- 5<br>39- 4<br>59- 3<br>79- 2<br>99- 3<br>149- 1<br>m. - 1 | 1,9- 6<br>3,9- 5<br>5,9- 2<br>7,9- 3<br>9,9- 0<br>m. - 0 |
| V.- | 5- 10<br>9- 6<br>15- 9<br>m.- 0 | 0,3- 0<br>0,6- 7<br>0,9- 3<br>1,2- 0<br>1,5- 2<br>1,8- 2<br>m. - 1 | 3- 4<br>6- 10<br>9- 4<br>12- 2<br>m.- 5 | 0,3- 3<br>0,6- 2<br>0,9- 3<br>1,2- 1<br>m. - 0 | 0,3- 3<br>0,6- 2<br>0,9- 1<br>1,2- 1<br>m. - 0 | 19- 1<br>39- 2<br>59- 2<br>79- 1<br>99- 0<br>149- 0<br>m. - 0 | 1,9- 1<br>3,9- 1<br>5,9- 2<br>7,9- 0<br>9,9- 0<br>m. - 0 |
| N.+ | 5- 1<br>9- 0<br>15- 0<br>m.- 0 | 0,3- 5<br>0,6- 1<br>0,9- 1<br>1,2- 0<br>1,5- 0<br>1,8- 1<br>m. - 0 | 3- 3<br>6- 1<br>9- 1<br>12- 0<br>m.- 0 | 0,3- 1<br>0,6- 0<br>0,9- 0<br>1,2- 0<br>m. - 0 | 0,3- 4<br>0,6- 0<br>0,9- 2<br>1,2- 1<br>m. - 1 | 19- 1<br>39- 0<br>59- 1<br>79- 1<br>99- 1<br>149- 0<br>m. - 0 | 1,9- 2<br>3,9- 2<br>5,9- 1<br>7,9- 0<br>9,9- 0<br>m. - 0 |
| N.- | 5- 3<br>9- 0<br>15- 0<br>m.- 0 | 0,3- 1<br>0,6- 0<br>0,9- 1<br>1,2- 0<br>1,5- 0<br>1,8- 0<br>m. - 0 | 3- 5<br>6- 4<br>9- 0<br>12- 1<br>m.- 1 | 0,3- 3<br>0,6- 0<br>0,9- 1<br>1,2- 0<br>m. - 0 | 0,3- 0<br>0,6- 0<br>0,9- 0<br>1,2- 0<br>m. - 0 | 19- 0<br>39- 0<br>59- 0<br>79- 0<br>99- 0<br>149- 0<br>m. - 0 | 1,9- 0<br>3,9- 0<br>5,9- 0<br>7,9- 0<br>9,9- 0<br>m. - 0 |

| Säure-Basen St. | | | dekomp.met.Alkalose | 1 | 6% |
|---|---|---|---|---|---|
| keine Angabe | 29 | | komp.met.Alkalose | 4 | 23% |
| | | | dekomp.met.Acidose | 1 | 6% |
| keine Veränd. | 8 | 47% | komp.met.Acidose | 3 | 18% |

*Zusammenfassung der mit Aldactone$^{R}$ kombinierten Medikamente (n = 46)*



## VI. Signifikanzrechnungen I

Um Unterschiede zwischen den applizierten Medikamenten in ihren Wirkungen auf die untersuchten Elektrolyte, den Säure-Basen-Haushalt und die harnpflichtigen Substanzen herauszufinden oder zu bestätigen, wurde jedes Medikament in allen Ergebnissen mit jedem verglichen. Die Kombinationen wurden mit einer Ausnahme ( Säure-Basen-Haushalt, s.S. 36 ) als Ganzes verglichen, da sie in fast allen Ergebnissen übereinstimmten, und sie außerdem einzeln für eine statistische Auswertung ein zu geringes Zahlenmaterial darstellten.

Aus dem gleichen Grund wurden auch nicht die Normabweichungen verglichen, sondern die Veränderungen, die die untersuchten Substanzen unter Saluretikatherapie aufwiesen.

### A. Elektrolyte

#### 1. Natrium

Die durchgeführten Vergleiche erbrachten für die Wirkung auf den Natriumserumspiegel keine annähernd signifikanten Unterschiede der Medikamente untereinander.[1)]

#### 2. Kalium

Mit absoluter Regelmäßigkeit zeigten sich hier stark signifikante Unterschiede zwischen Spironolacton einerseits und den anderen drei Medikamenten andererseits.

Auch die Kombinationen zeigten eindeutig, daß die Wirkung des Spironolactons in Bezug auf den Kaliumserumspiegel überwiegt. Die hyperkaliämische Wirkung setzte sich durch.

---

1) Um eine Differenzierung der Ergebnisse der Signifikanzrechnungen zu ermöglichen, werden im Folgenden drei Begriffe verwendet:
1. annähernd signifikant - $P = 0{,}1 - 0{,}05$
2. signifikant - $P = 0{,}05 - 0{,}01$
3. stark signifikant - $P < 0{,}01$

Furosemid, Hydrochlorothiazid und Ethacrynsäure zeigten beim Vergleich untereinander keine annähernd signifikanten Unterschiede in ihren Wirkungen auf den Kaliumserumspiegel.

3.Chlor

Beim Vergleich von Furosemid und Spironolacton zeigt das Furosemid in einem stark signifikanten Ergebnis seine den Chlorserumspiegel senkende Eigenschaft.

Ein signifikantes Ergebnis erbringt der Vergleich von Hydrochlorothiazid und Spironolacton. Auch Hydrochlorothiazid senkt den Chlorserumspiegel.

Eine ähnliche Tendenz zeigt der Chlorserumspiegel unter Ethacrynsäure. Doch ist das Ergebnis hier nicht signifikant.

Die Gesamtheit der Kombinationen hat eine größere senkende Wirkung als Spironolacton. Dieses Ergebnis ist signifikant. Hier setzt sich also im Gegensatz zum Kalium Spironolacton nicht durch. Die anderen drei Medikamente behaupten in den Kombinationstherapien ihre den Chlorserumspiegel senkende Wirkung.

Die Vergleiche von Furosemid, Hydrochlorothiazid, Ethacrynsäure und den Kombinationstherapien untereinander ergaben keine signifikanten Unterschiede.

IV.Calcium

Die überwiegende Anzahl der Vergleiche zeigte keine Unterschiede. Lediglich die Gegenüberstellung von Furosemid mit den Kombinationstherapien ergab ein stark signifikantes Ergebnis. Danach ist unter Furosemid eine schwache Tendenz zum Abfall des Calciumserumspiegels zu verzeichnen, während er unter den drei Kombinationstherapien anstieg.

Ein annähernd signifikantes Ergebnis erhielten wir beim Vergleich von Spironolacton mit Furosemid, sowie beim Vergleich der Kombinationstherapien mit Ethacrynsäure. In beiden Fällen unterschied sich die Tendenz zum Calciumanstieg unter Spironolacton und den Kombinationen von der den Calciumserumspiegel senkenden Wirkung der Vergleichs-

partner.

B. Säure-Basen-Haushalt

Führt man die Rechnungen für den Säure-Basen-Haushalt durch, so besteht die Schwierigkeit eines sehr kleinen Zahlenmaterials.

Trotzdem lag mit auffallender Gleichmäßigkeit bei den Vergleichen von Hydrochlorothiazid, Furosemid und Ethacrynsäure einerseits mit Spironolacton andererseits der Schwerpunkt der Wirkung bei den erstgenannten auf den Alkalosen, während er unter Spironolacton auf den Acidosen lag. Das Ergebnis war jeweils stark signifikant.

Da sich beim Säure-Basen-Haushalt das Gesamtergebnis der Wirkungen unter den Therapiekombinationen aus zwei entgegengesetzten Teilergebnissen zusammensetzt,

( Spironolacton + Ethacrynsäure = 1 Alkalose, 3 Acidosen;
Spironolacton + Furosemid = 4 Alkalosen, 1 Acidose)

wurden die beiden Medikamentkombinationen getrennt mit allen Medikamenten verglichen.

Ein signifikantes Ergebnis erhielten wir für den Vergleich zwischen Spironolacton einerseits und Spironolacton + Furosemid andererseits. Unter der Kombinationstherapie setzt sich der alkalotische Einfluß des Furosemids gegen den acidotischen des Spironolactons durch.

Anders verhält es sich bei der Kombination Spironolacton + Ethacrynsäure. Hier setzt sich der acidotische Einfluß des Spironolactons durch.

Damit erklärt sich das signifikante Ergebnis aus den Vergleichen von Ethacrynsäure und Furosemid mit ihrer alkalotischen Wirkung gegenüber der Kombination von Spironolacton + Ethacrynsäure andererseits.

C. Harnpflichtige Substanzen

1. Kreatinin

Die Mehrzahl der Untersuchungen ergibt in der Wirkung der Medikamente auf den Kreatininserumspiegel keine signifikanten Unterschiede. Lediglich der Vergleich von Spi-

ronolacton einerseits mit Furosemid und Ethacrynsäure andererseits ergab stark signifikante Ergebnisse. Unter Spironolacton steigt der Kreatininserumspiegel, während er unter Furosemid und unter Ethacrynsäure leicht sinkt.

Signifikant fällt der Vergleich der Kombinationstherapien mit Ethacrynsäure aus. Spironolacton setzt sich mit seiner den Serumspiegel hebenden Wirkung durch.

2. Harnstoff

Die Rechnungen ergaben, daß kein Medikament sich von einem anderen oder von den Kombinationen in seiner Wirkung auf den Serumspiegel des Harnstoffs signifikant unterscheidet.

3. Harnsäure

Das für Harnstoff Gesagte gilt auch für Harnsäure.

Signifikanzrechnungen II

In diesem Abschnitt wird untersucht, ob sich für verschiedene Gruppen innerhalb ein und desselben Medikamentes Unterschiede in den Wirkungen ergeben.

Bei der Gegenüberstellung von Kranken mit Herzinsuffizienz und Leberzirrhose wurden nur die Medikamente untersucht, die eine ausreichende Zahl von Fällen in diesen Untergruppen aufwiesen.

Bei der Frage nach den unterschiedlichen Wirkungen unter verschiedener Dosierung wurden die Kombinationstherapien nicht behandelt, da sich wiederum eine Vielzahl von kleinen Untergruppen ergeben hätte.

Aus dem gleichen Grund wurde bei Furosemid auf einen Vergleich unter dem Gesichtspunkt verschiedener Dosierung verzichtet, da 64 Patienten 40 mg erhalten hatten, aber nur 8 Patienten 80 mg.

A. Dosierungen

I. Spironolacton

Es wurden drei Gruppen gebildet. Die erste hatte 25mg

bis 125 mg erhalten.( 18 Fälle ), die zweite 150 mg ( 42 Fälle ), die dritte 175 mg bis 225 mg ( 26 Fälle ).

Bei den Signifikanzrechnungen, die für alle Ergebnisse ( Elektrolyte, Säure-Basen-Haushalt, harnpflichtige Substanzen ) durchgeführt wurden, ergaben sich in der Mehrzahl keine signifikanten Ergebnisse.

Nur hinsichtlich der Harnsäure erbrachte die Gegenüberstellung von Patienten, die 175mg und mehr erhalten hatten, einerseits, und Patienten,die 25mg bis 125mg und 150mg erhalten hatten, andererseits, ein signifikantes Ergebnis.

Der Harnsäurespiegel steigt bei Applikation von 175mg und mehr stärker als bei der Applikation von 25mg bis 150mg.

II.Hydrochlorothiazid

Hier wurde die Gruppe, die 25mg ( 13 Fälle ) erhalten hatte, der gegenübergestellt, die 50mg und mehr erhalten hatte.

Auch bei Esidrix erhielten wir mit Ausnahme des Kreatinins keine signifikanten Ergebnisse. Erstaunlicherweise steigt der Serumkreatininspiegel unter 25mg bei mehr Patienten an als unter Applikation von 50mg und mehr.

III.Ethacrynsäure

Verglichen wurde die Gruppe, die 50mg Ethacrynsäure bekommen hatte,( 37 Fälle ) mit der, die 100mg und mehr pro die bekommen hatte ( 46 Fälle ). Signifikante Ergebnisse wurden nicht gefunden.

B.Diagnosen

Vergleich einer Patientengruppe mit der Diagnose Herzinsuffizienz gegenüber einer Patientengruppe mit der Diagnose Leberzirrhose

Durchgeführt wurden die Signifikanzrechnungen für Spironolacton und für die Kombinationstherapien

Spironolacton + Hydrochlorothiazid
Spironolacton + Furosemid
Spironolacton + Ethacrynsäure.

Bei den anderen Medikamenten lagen die Zahlenverhältnisse für Signifikanzrechnungen zu ungünstig.

I. Spironolacton

36 Patienten mit Herzinsuffizienz standen im Vergleich 33 Patienten mit Leberzirrhose gegenüber.

Weder im Verhalten der Elektrolyte, noch des Säure-Basen-Haushaltes und der harnpflichtigen Substanzen wurden beim Vergleich der beiden Gruppen signifikante Unterschiede gefunden.

II. Therapiekombinationen

Unter der Diagnose Herzinsuffizienz wurden 14 Krankenblätter ausgewertet, unter der Diagnose Leberzirrhose ebenfalls 14. Beide Gruppen wurden miteinander verglichen.

Auch unter den Therapiekombinationen lassen sich keine signifikanten Unterschiede in den Wirkungen auf Elektrolytstoffwechsel, Säure-Basen-Haushalt und harnpflichtige Substanzen feststellen.

C. Geschlecht

Vergleich zwischen weiblichen und männlichen Patienten bei eingleisiger medikamentöser Therapie

Es soll untersucht werden, ob sich signifikante Unterschiede ergeben, wenn man getrennt nach dem Geschlecht untersucht. Es konnten alle Medikamente untersucht werden.

I. Spironolacton

Kein Vergleich ergab einen auch nur annähernd signifikanten Unterschied.

II. Hydrochlorothiazid

Unter Hydrochlorothiazid ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Lediglich bei Chlor fand sich ein annähernd signifikantes Ergebnis. Beim männlichen Geschlecht stieg der Chlorserumspiegel unter Hydrochlorothiazid in mehr Fällen an als beim weiblichen.

III. Furosemid

Auch unter Furosemid fanden sich im Hinblick auf das Geschlecht keinerlei Unterschiede .

IV. Ethacrynsäure

Es zeigten sich bei den Rechnungen keinerlei signifikante Unterschiede.

V. Kombinationen

Das Ergebnis, daß wir unter den ersten vier Medikamenten sahen, wiederholt sich. Es lassen sich keine signifikanten Unterschiede aufzeigen.

## C. Diskussion

### Vorbemerkungen

Die Problematik einer Verwendung von klinischen Daten zur statistischen Auswertung wurde während dieser Arbeit deutlich. Es zeigte sich, daß es unmöglich ist, bei retrospektiven Untersuchungen Nicht - Laborergebnisse , wie allgemeine klinische Erscheinungen, bei statistischen Untersuchungen zu verwenden. Zum einen sind diese Angaben häufig sehr vage, zum anderen ist es, wie oben erwähnt, schwer, zu entscheiden, worauf diese klinischen Zeichen genau beruhen.

Laborergebnisse lassen sich verhältnismäßig gut auswerten. Dabei ist in unserem Fall Voraussetzung, daß die erhaltenen Laborergebnisse auf Grund der beschriebenen Methodik direkte Folgen der Saluretikatherapie angeben.

Der Nachteil der statistischen Auswertung von Labordaten liegt darin, daß die Ergebnisse zwangsläufig unsauberer sind als solche, die aus Experimenten stammen, die unter strengen Versuchsbedingungen durchgeführt wurden.

Andererseits gibt gerade eine Statistik Aufschluß über ein umfassenderes Datenmaterial, als es bei experimentellen Arbeiten auf dem hier behandelten Gebiet möglich wäre. Die statistische Streuung der Ergebnisse kommt hierbei deutlicher zum Ausdruck und die aus dem Experiment stammenden eindeutigen Ergebnisse können in einen größeren Zusammenhang eingeordnet werden.

### Zu den Signifikanzrechnungen

Signifikanzrechnungen werden zwischen zwei vergleichbaren Reihen durchgeführt. Sie geben Auskunft, ob ein Unterschied zwischen diesen Reihen signifikant ist oder nicht.

Negative Ergebnisse bei diesen Rechnungen können im vorliegenden Fall einmal auf der Gleichsinnigkeit der Wirkung der verglichenen Mittel beruhen. Zum anderen besteht die Möglichkeit, daß die Zahl der Stichproben zu gering war, um eventuelle Wirkungsunterschiede statistisch zu

belegen.

Gleichsinnigkeit in der Wirkung bei negativen Ergebnissen aus den Signifikanzrechnungen kann man zunächst für die Vergleiche der Medikamente untereinander (s.S.34-37) annehmen, da hier die Vergleichsgruppen verhältnismäßig groß waren.

Das gleiche gilt für den Vergleich der Geschlechter (s.S.39-40). Signifikante Unterschiede ergaben sich hier weder bei den Untersuchungen der einzelnen Medikamente, noch als alle zusammen untersucht wurden. Dies ist interessant besonders im Hinblick auf Theorien über die Geschlechterverteilung bei Arthritis urica.

Mit Vorbehalt sind die Vergleiche bei eingleisiger medikamentöser Therapie zu betrachten ( s.S.37-39 ). Bei manchem Vergleich hätten sich mit zunehmender Stichprobenzahl unter Umständen signifikante Wirkungsunterschiede ergeben. Deshalb kann aus den vorliegenden Ergebnissen nicht mit Sicherheit geschlossen werden, daß es unter Saluretikatherapie keine unterschiedlichen Wirkungen gibt im Vergleich von Patienten mit Leberzirrhose und Patienten mit Herzinsuffizienz, oder daß die Dosierung in den hier untersuchten Grenzen keinen Einfluß auf die unerwünschten Nebenwirkungen auf den Elektrolytstoffwechsel, den Säure-Basen-Haushalt und die harnpflichtigen Substanzen haben soll. In diesen Fällen ist eine sichere Aussage nicht zu treffen.

## A. Elektrolyte

### 1. Natrium

Der Natriumserumspiegel bietet bei den vier untersuchten Medikamenten ein ausgewogenes Bild. In etwa ebenso vielen Fällen wie er ansteigt, sinkt er auch. Nennenswerte Hyper- oder Hyponatriämien ergaben sich unter keinem der untersuchten Medikamente.

Eine leichte Abweichung zeigen die Fälle, bei denen eine Kombinationstherapie durchgeführt wurde. Zwar ist auch hier die Zahl der Normabweichungen sehr gering, doch zeigte

die Mehrzahl der Fälle ( 60% ) einen Anstieg des Serum= spiegels. Nur in 38% der Fälle sank er. Hier findet die von verschiedenen Autoren angegebene Potenzierung der Natriurese durch Kombination von Spironolacton mit an= deren Diuretika ihre Bestätigung.( 7,36 ).

Die von S I N G E R und D E G R A F F angegebene Ge= fahr der Hyponatriämie besteht jedoch nach den vor= liegenden Beobachtungen nicht. Auch bei Leberzirrhosen fanden sich im Vergleich zu Patienten mit Herzinsuffi= zienz nicht vermehrt Hyponatriämien.

2.Kalium

Unter Spironolacton wurden von verschiedenen Autoren Hyperkaliämien beobachtet.( 3,8,36 ). Für Furosemid und Hydrochlorothiazid werden Hypokaliämien angegeben, und auch für Ethacrynsäure wird von einer Tendenz zur Abnahme des Kaliumspiegels im Serum gesprochen.( s.S.19, 14,24 ). Diese Angaben haben in den vorliegenden Beob= achtungen ihre Bestätigung gefunden. Darüber hinaus zeigen die Signifikanzrechnungen, wie ausgeprägt der Unterschied zwischen Spironolacton einerseits und Fu= rosemid, Hydrochlorothiazid und Ethacrynsäure anderer= seits ist.

Ethacrynsäure zeigt entgegen Angaben in der Literatur die stärkste hypokaliämische Wirkung der drei letztge= nannten Medikamente.( s.S.24 ).

In den Kombinationstherapien überwiegt deutlich das Spi= ronolacton mit seiner hyperkaliämischen Wirkung. Die hypo= kaliämische Wirkung der anderen Medikamente bewirkt hier keinen Ausgleich.

B R E S T und M O Y E R sehen die Gefahr der Hyperkali= ämie unter Spironolacton nur dort gegeben, wo bereits präexistentielle Nierenschädigungen vorliegen. Die vor= liegenden Ergebnisse kennzeichnen eine solche Auffassung als zu eng.

StT O K E S und N U N N, sowie andere Autoren ( 40 ) schreiben Hydrochlorothiazid eine größere hypokaliämische Wirkung zu als Furosemid. Anhand der durchgeführten Unter=

suchungen kann diese Aussage nicht bestätigt werden.

3.Chlor

B R U N N E R und R I S S E L fanden unter Spironolacton Hyperchlorämien. Zwar ergeben sich bei uns in 22% der Fälle Hyperchlorämien, doch ist die Tendenz zur Hypochlorämie ( 15% der Fälle ) nicht viel geringer ausgeprägt.

Deutlich heben sich Hydrochlorothiazid, Furosemid und Ethacrynsäure mit ihrer senkenden Wirkung auf den Serum= spiegel vom Spironolacton ab. Diese hypochlorämische Wir= kung setzt sich auch deutlich in den Kombinationstherapien gegenüber Spironolacton durch. Unterstrichen wird dies Ergebnis durch die Signifikanzrechnungen, die beim Vergleich zwischen Spironolacton einerseits und den Kombinationen andererseits deren hypochlorämische Wirkung verdeutlicht.

Eine endgültige Aussage kann man für Spironolacton im Hinblick auf den Serumspiegel des Chlors jedoch nicht machen. Bejaht man eine hyperchlorämische Wirkung, so ist diese sicherlich nicht so ausgeprägt wie die hypochlorämische von Hydrochlorothiazid, Furosemid und Ethacrynsäure.

4.Calcium

Wirkungen von Saluretika auf den Calciumserumspiegel sind in der Literatur nicht beschrieben worden. Unsere Angaben sind schwer zu bewerten. Signifikante Ergebnisse haben wir nur beim Vergleich von Spironolacton und Furosemid erhalten.

Mit gewissem Vorbehalt kann man sagen, daß der Calcium= serumspiegel unter Spironolacton steigt, und daß sich diese Wirkung erhöht, wenn man Spironolacton mit anderen Salure= tika kombiniert.

B.Säure-Basen-Haushalt

S I N G E R und D E G R A F F, sowie B R U N N E R und R I S S E L fanden unter Spironolacton eine Tendenz zur metabolischen Acidose. Für Furosemid, Hydrochlorothiazid und Ethacrynsäure werden von allen Autoren metabolische Alkalosen angegeben. Die vorliegenden Ergebnisse bestä= tigen diese Befunde.

Die Signifikanzrechnungen ergeben einen deutlichen Unterschied zwischen der azidotischen Wirkung des Spironolactons und der alkalotischen der anderen Medikamente.

Es ist erstaunlich, daß sich bei den Kombinationstherapien der azidotische Einfluß des Spironolactons gegen Ethacrynsäure durchsetzen kann, nicht aber gegen Furosemid, obwohl beim Vergleich von Furosemid und Ethacrynsäure kein Anhaltspunkt für einen Unterschied dieser beiden Medikamente gefunden wurde.

C. Harnpflichtige Substanzen

Nur selten wird in der Literatur unter Spironolacton ein Ansteigen harnpflichtiger Substanzen beschrieben. (36). Unter Applikation der anderen drei Medikamente werden häufiger reversible Elevationen des Harnstoff- und des Harnsäurespiegels beobachtet. ( s.S. 15,20,25 ).

Ein Ansteigen des Kreatininserumspiegels wird unter Ethacrynsäure von einigen Autoren ausdrücklich verneint ( S A N N E R S T E D T; S C H R Ö D E R, W E R K Ö ).

Für Hydrochlorothiazid wird von K R Ü C K ein Kreatininanstieg im Bereich der Norm angegeben.

Demgegenüber fanden wir unter Spironolacton und den Therapiekombinationen einen deutlichen Kreatininanstieg im Serum. Spironolacton setzt sich damit gegen Furosemid und Ethacrynsäure durch, die mehr Abnahmen im Kreatininserumspiegel zu verzeichnen hatten als Zunahmen.

Hydrochlorothiazid nimmt eine Mittelstellung ein. Es läßt sich weder gegen Spironolacton noch gegen Furosemid und Ethacrynsäure abgrenzen. Die Signifikanzrechnungen ergeben hier keinen Hinweis auf Wirkungsverschiedenheit.

Für Harnstoff und Harnsäure gelten diese Unterschiede nicht. Besonders Harnstoff zeigt unter allen Diuretika in der Mehrzahl der Fälle eindeutig einen Anstieg des Serumspiegels. Eine Potenzierung dieser Wirkung bei Kombination zweier Diuretika muß verneint werden. Für alle Diuretika gilt, daß in etwa einem Fünftel bis einem Viertel der Fälle bei Harnstoff und Harnsäure die Normgrenzen überschritten werden. Diese Ergebnisse übertreffen die aus der Literatur bekannten Angaben erheblich.

Zusammenfassung

Es wurden 326 Fälle ausgewertet, die von 1962 bis März 1968 folgende Saluretika erhalten hatten:

1. Spironolacton - Aldactone$^{R}$
2. Hydrochlorothiazid - Esidrix$^{R}$
3. Furosemid - Lasix$^{R}$
4. Ethacrynsäure - Hydromedin$^{R}$

Außerdem wurden die Kombinationstherapien der drei letztgenannten Medikamente mit Spironolacton erfaßt.

Die aus der Auswertung der Elektrolyte Natrium, Kalium, Chlor, Calcium, des Säure-Basen-Haushaltes und der harnpflichtigen Substanzen Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure erhaltenen Daten wurden auf Lochkarten übertragen und maschinell ausgwertet.

Die einzelnen Medikamente und Medikamentkombinationen wurden in ihren Wirkungen durch Signifikanzrechnungen verglichen.

Die Statistik zeigt, daß die aus experimentellen Arbeiten stammenden Aussagen zu einseitig sind. Die vorliegenden Ergebnisse werden auch den Einflüssen gerecht, denen der Patient während eines stationären Aufenthaltes ausgesetzt ist. Dadurch ergibt sich eine breitere Streuung der Veränderungen unter Saluretikatherapie, als sie unter experimentellen Bedingungen je zu beobachten war.

Zu den Ergebnissen im Einzelnen:

I. Spironolacton

1. Spironolacton hat keine ausgesprochene hyper- oder hyponatriämische Wirkung.

2. In vier Fünftel aller Fälle steigt der Kaliumserumspiegel an. Bei 20% der Patienten kommt es zu Hyperkaliämien.

3. Der Chlorserumspiegel läßt ebenso wie der Natriumserumspiegel eine Schwerpunktbildung zugunsten einer hyper- oder hypochlorämischen Wirkung nicht erkennen.

4. Unter Spironolacton steigt der Calciumserumspiegel in 56% der Fälle an. In 36% fällt er.

5.Die Serumspiegel aller harnpflichtigen Substanzen stei= in zwei Drittel und mehr aller Fälle an. Mehr als 20% überschreiten die Norm.

II.Hydrochlorothiazid

1.Der Natriumserumspiegel sinkt ebenso oft, wie er an= steigt. Normabweichungen wurden nicht verzeichnet.

2.In drei Viertel aller Fälle steigt der Kaliumserum= spiegel unter Hydrochlorothiazid. Bei 13% der Patienten wurden Hypokaliämien verzeichnet.

3.Der Chlorspiegel im Serum sinkt in fast vier Fünftel der Fälle. In fast 20% unterschreitet er die untere Norm= grenze.

4.Das Verhalten des Calciumserumspiegels läßt keine Schwerpunktbildung erkènnen.

5.Harnstoff- und Harnsäurekonzentration im Serum über= schreiten in einem Viertel aller Fälle die Normgrenze.

6.Kreatinin reagiert gleichsinnig wie Harnstoff und Harnsäure aber nicht so ausgeprägt.

III.Furosemid

1.Die Natriumkonzentration steigt im Serum etwa ebenso oft an, wie sie absinkt. Die Normgrenzen werden kaum über- ( unter-) schritten.

2.Unter Furosemid sinkt der Kaliumserumspiegel in zwei Drittel der Fälle. Nennenswerte Normabweichungen wurden nicht verzeichnet.

3.Der Chlorserumspiegel sinkt in drei Viertel der Fälle. Bei 16% der Patienten kam es zur Hypochlorämie.

4.Der Calsiumserumspiegel sank in etwas mehr als der Hälfte der Fälle. In 16% sank er unter die untere Norm= grenze.

5.Harnstoff- und Harnsäurekonzentration im Serum über= schreiten in einem Viertel der Fälle die Normgrenze.

6.Unter Furosemid sinkt der Kreatininserumspiegel in 45% der Fälle. Bei 36% der Patienten steigt er an. Trotz dieses Verhältnisses überschreiten 15% die obere Normgrenze.

IV. Ethacrynsäure

1. Eine ausgeprägte Tendenz zum Absinken oder Ansteigen des Natriumserumspiegels besteht nicht.

2. In vier Fünftel der Fälle sinkt der Kaliumserumspiegel unter Ethacrynsäure. In 25% kommt es zur Hypokaliämie. Damit wirkt Ethacrynsäure am stärksten hypokaliämisch von den drei letztgenannten Medikamenten.

3. In fast einem Viertel der Fälle kommt es zur Hypochlorämie.

4. Ein Viertel der Patienten wiesen eine Hypocalcämie auf.

5. Der Harnsäurespiegel überschreitet in einem Viertel der Fälle die Normgrenze, der Harnsäurespiegel in 13%.

6. Der Kreatininserumspiegel sinkt in 49 % der Fälle. Bei 44% der Patienten steigt er. Trotz dieses Ergebnisses überschreitet er in 16% die Normgrenze.

Zu den Kombinationen der Medikamenttherapien

1. Die Natriumkonzentration im Serum sinkt im Vergleich zu den oben beschriebenen vier eingleisigen Medikamenttherapien stärker ab.

2. Spironolacton setzt sich mit seiner hyperkaliämischen Wirkung gegen die hypokaliämische der drei Kombinationspartner Hydrochlorothiazid, Furosemid, und Ethacrynsäure durch.

3. In zwei Drittel der Fälle sinkt der Chlorserumspiegel. Bei 30% der Patienten kommt es zur Hypochlorämie. Damit setzt sich die hypochlorämische Wirkung der Medikamente Hydrochlorothiazid, Furosemid, und Ethacrynsäure deutlich gegen das im Hinblick auf den Chlorserumspiegel indifferente Spironolacton durch.

4. Der Calciumserumspiegel steigt in fast drei Viertel der Fälle an. Trotzdem kommt es bei 12% der Patienten zur Hypocalcämie.

5. Die harnpflichtige Substanzen reagieren stärker als unter eingleisiger Therapie. Der Kreatininserumspiegel überschreitet in 29% der Fälle die Normgrenze, der Harnstoffspiegel in 16%, der Harnsäurespiegl in 23%.

Zum Säure-Basen-Haushalt

Spironolacton hat einen stark acidotischen Einfluß. Hydrochlorothiazid, Furosemid und Ethacrynsäure haben einen alkalotischen Einfluß.

Das Zahlenmaterial war zu gering, um für die Wirkungen unter den Therapiekombinationen eine erschöpfende Aussage machen zu können.

# A N H A N G

Literaturverzeichnis


| | |
|---|---|
| 1. Council on Drugs | Evaluation of a new Oral Diuretic Agent Furosemide (Lasix) J A M A , 200: 979-80, June 1967 |
| 2. Council on Drugs | Thiacide and related oral diuretcs. J A M A , 188: 994-5, June 1964 |
| 3. Todays Drugs | Spironolacton Brit. Med. J., 2: 751, June 1967 |
| 4. Todays Drugs | Diuretics Brit. Med. J., 1253-4, Nov. 1963 |
| 5. Kommentare | Zur Entwicklung neuer Diuretika Dt. Med. Wchsch., 89: 758, April64 |
| 6. Bergström, J., Hultmann, E. | The Effect of Thiazides, Chlorthalidon and Furosemide on Muscle Electrolytes and Muscle Glycogen in Normal Subjects. Acta Med. Scand.,180:363-76,Sept.66 |
| 7. Brest, A.N., Moyer, J.H. | Clinical Pharmacology of Diuretic Drugs Am. J. Card., 17:626-30, May 66 |
| 8. Brunner, E., Rissel, E. | Zur Kombination von Spironolactonen und Metopiron in der Behandlung dekompensierter Leberzirrhosen. Wien.Klin.Wchsch.,890-93, 1964 |
| 9. Cannon, P.J., Heineman, H.O., Stason, W.B., Laragh, J.H. | Ethacrynic acid: Effectiveness and mode of action in man. Circ. 31: 5-18, 1965 |
| 10. Cannon, P.J., Heineman, H.O., Albert, M.S., Laragh, J.H., Winters, R.W. | "Contraction" Alcalosis after Diuresis of Edematous Patients with Ethacrynic Acid. Ann.Int.Med.,62:979-90, May 65 |
| 11. Castles, Th.R., Williamson, H.E. | The effect of chlorothiazide on the excretion of uric acid and electrolytes by the chicken. J.Pharm.Exp.Ther. 142,231-36,Nov63 |
| 12. Dettli, L., Spring, P. | Pharmakologisch-klinische Prüfung neuer Diuretika Arzneimittelforschung,15:1162-8, Okt. 1965 |
| 13. Duggan, D.E. | The accumulation of chlorothiazide and related saluretic agents by isolated renal tubules. J. Pharm.Exp.Ther. 152:122-29 April 1966 |
| 14. Earley,L.E., Kenner,T. | Renal Tubular Effects of Ethacrynic Acid J.Clin.Invest.,43:1495-506,July64 |
| 15. Formanek,K., Kenner,T. | Special features of the action of a new diuretic Brit.J.Pharm. 26:27-33, Jan.66 |

16. Goldberg, M.
McCurdy, D.K.
Foltz, E.L.
Bluemle, Jr., L.W.
Effects of ethacrynic acid (a new saluretic agent) on renal diluting and concentration mechanism, evidence for site of action in the loop of Henle.
J.Clin.Inv.43:201-216,1964

17. Hagedorn, C.W.
Kaplan, A.A.
Hulet, W.H.
Prolonged administration of ethacrynic acid in patients with chronic renal disease.
New Engl.J.Med. 272:1152-5, Jun.65

18. Heller, J.
Skrhova, V.
Vostal, J.
The effect of various diuretic agents on renal electrolyte and urea concentration gradients in rats.
Exp.Basel, 21:454-5, Aug.65

19. Hook, J.B.
Williamson, H.E.
Addition of the saluretic action of furosemide to the saluretic action of certain other agents.
J.Pharm.Exp.Ther.148:88-93, Apr.65

20. Hunt, J.C.
Maher, Fr.T.
Diuretic drugs in patients with impaired renal function.
Am.J.Card.17:626-30

21. Hutcheon, D.E.
Mehta, D.
Romano, A.
Diuretic action of fursemide.
Arch.Int.Med.Chic.115:542-6, May65

22. Jackson, W.P.U.
Nellen, M.
Effect of frusemid on carbohydrate metabolism, bloodpressure and other modalities; a comparison with Chlorothiazide.
Brit.Med.J.2:333-6, Aug.66

23. Kaufmann, W.
Siegenthaler, W.
Diuretische Therpie der hydropischer Herzinsuffizienz.
Dt.Med.Wsch.90:2253-2255, Dec.65

24. Kindermann, G.
Alkalose und Tetanie bei der Behandlung mit Saludiuretika.
Med.Klin.59:137-40, Jan64

25. Krück, Fr.
Osmotische Clearance, Elektrolytausscheidung und Säure-Basen-Haushalt unter Einwirkung verschiedener Diuretika.
Arzneimittelf.13:673-6, Aug63.

26. Kuhlbäck, B.
Einfluß eines neuen Diuretikums (Furosemid) auf den Harnsäurestoffwechsel.
Med.Kli, 60, 2105-6, Dec.65

27 Kuschinsky, G.
Lüllmann, H.
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, 3. Auflage, Thieme Verlag 1967

28. Lintrup, J.
Friis, Th,
Nissen, N.J.
Comparative studies of the effect of chlorothiazide and spironolactone in cardiac and hepatogenic oedema.
Act.Med.Scand.174, 425-39, 63

29. Lyon, A.F.
DeGraff, A.C.
Diuretic Therapy. Part IV. Pharmacology of thiazide diuretics.
Am. Heart J. 68:421-31, Sep. 64

30. Lyon, A.F.
DeGraff, A.C.
Diuretic Therapy. Part V. Clinical use of thiazide diuretics.
Am. Heart J. 68:569-71, Oct. 64

31. Lyon, A.f.
DeGraff, A.C.
Diuretic Therapy. Part VI. Metabolic complications of thiazide therapy and their correction.
Am. Heart J. 68:701-712,

32. MacGaffey, K.
LeZotte, Jr. L.A.
Snyder, J.H.
Moore, E.W.
Jick, H.
Ethacrynic acid: A drug which abolishes the concentrating ability of the kidney.
Proc. Soc. Exp. Biol. 116:11-6, May 64

33. Remenchink, A.P.
Miller, Ch.
Talso, P.J.
Willoughby, E.O.
Depletion of body potassium by diuretics.
Circ 33:796-801, May 66.

34. Robson, A.O.
Kerr, D.N.S.
Ashcroft, R.
Teasdale, G.
The diuretic pesponse to furosemide.
Lancet 2:1085-8, Nov. 64

35. Schröder, G.
Sannerstedt, R.
Werkö, L.
Clinical experiences with ethacrynic acid, a new non-thiazide saluretic agent, MK595.
Acta Med. Scand. Vol. 175:781-6, Jun. 64

36. Singer, M.M.
DeGraff, A.C.
Diuretic Therapy. Part VII. Spironolactone.
Am. Heart J. 68:835-837

37. Stason, W.B.
Cannon, P.J.
Heinemann, H.O.
Laragh, J.H.
Furosemid: A clinical evaluation of its diuretic action.
Circ. 34:910-20, Nov. 66

38. Stokes, W.
Nunn, L.C.A.
A new effective diuretic: Lasix.
Brit. Med. J. 1964, 2, 910-14

39. Suzuki, F.
Klutsch, K.
Heidland, A.H.
Stop-flow Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus von Furosemid.
Kl. Wsch. 42:569-71, 64

40. Verel, D.
Stentiford, N.H.
Raham, F.
Saynar, P.
A clinical trial of furosemid.
Lancet, 2:1088-9, Nov. 64.

41. Zweifler, A.J.
Thompson, G.R.
Correction of thiazide hyperuricemia by potassium chloride and ammonium chloride.
Arth. Rheum. 8:1134-44, Dec. 65.

11. Nebenwirkungen

| | | | |
|---|---|---|---|
| Natrium | 1. Differenz vom Ausgangswert; keine Diff.: 00; | 20-21 | ☐☐ |
| | 2. nach oben: + ; n. unten: - ; keine Angabe: 9; | 22 | ☐ |
| | 3. Abweichung von der Norm; k. Abweichung: 00; | 23-24 | ☐☐ |
| | 4. Zeitpunkt bezogen auf den Therapiebeginn | 25-26 | ☐☐ |
| Kalium | 1. Diff. vom Ausgangswert; k. Diff.: 00; | 27-28 | ☐☐ |
| | 2. n. oben: + ; n. unten: - k. Angabe: 9; | 29 | ☐ |
| | 3. Abweichung von der Norm; k. Abweichung: 00; | 30-31 | ☐☐ |
| | 4. Zeitpunkt bezogen auf den Therapiebeginn | 32-33 | ☐☐ |
| Chlor | 1. Diff. vom Ausgangswert; k. Diff.: 00; | 34-35 | ☐☐ |
| | 2. n. oben: + ; n. unten: - ; k. Angabe: 9; | 36 | ☐ |
| | 3. Abweichung von der Norm; k. Abweichung: 00; | 37-38 | ☐☐ |
| | 4. Zeitpunkt bezogen auf den Therapiebeginn | 39-40 | ☐☐ |
| Calcium | 1. Diff. vom Ausgangswert; k. Diff.: 00; | 41-42 | ☐☐ |
| | 2. n. oben: +; n. unten: -; k. Angabe: 9; | 43 | ☐ |
| | 3. Abweichung von der Norm; k. Abweichung: 00; | 44-45 | ☐☐ |
| | 4. Zeitpunkt bezogen auf den Therapiebeginn | 46-47 | ☐☐ |
| Krea- | 1. Diff. vom Ausgangswert; k. Diff.: 000; | 48-50 | ☐☐☐ |
| tinin | 2. n. oben: +; n. unten: -; k. Angabe: 9; | 51 | ☐ |
| | 3. Abweichung von der Norm; k. Abweichung: 000; | 52-54 | ☐☐☐ |
| | 4. n. oben: +; n. unten: -; | 55 | ☐ |
| | 5. Zeitpunkt bezogen auf den Therapiebeginn | 56-57 | ☐☐ |
| Harn- | 1. Diff. vom Ausgangswert; k. Diff.: 000; | 58-60 | ☐☐☐ |
| stoff | 2. n. oben: +; n. unten: -; k. Angabe: 9; | 61 | ☐ |
| | 3. Abweichung von der Norm; k. Abweichung: 000; | 62-64 | ☐☐☐ |
| | 4. n. oben: +; n. unten: -; | 65 | ☐ |
| | 5. Zeitpunkt bezogen auf den Therapiebeginn | 66-67 | ☐☐ |
| Harn- | 1. Diff. vom Ausgangswert; k. Diff.: 000; | 68-70 | ☐☐☐ |
| säure | 2. n. oben: +; n. unten: -; k. Angabe: 9; | 71 | ☐ |
| | 3. Abweichung von der Norm; k. Abweichung: 000; | 72-74 | ☐☐☐ |
| | 4. n. oben: +; n. unten: -; | 75 | ☐ |
| | 5. Zeitpunkt bezogen auf den Therapiebeginn | 76-77 | ☐☐ |
| Säure- | keine Veränderung: 0; keine Angabe: 9; | 78 | ☐ |
| Basen | dekompensierte metabolische Alkalose: 1; | | |
| Status | kompensierte met. Alkalose: 2; | | |
| | dekompensierte met. Acidose: 3; | | |
| | kompensierte met. Acidose: 4; | | |
| | Zeitpunkt bezogen auf den Therapiebeginn | 79-80 | ☐☐ |

+ = unter Ziffer 4 bzw. bei Kreatinin, Harnstoff u. Harnsäure unter Ziffer 5, wird der Zeitpunkt eingetragen, bei dem die größte Abweichung vom Ausgangswert zu verzeichnen ist.

Anhang zum Kapitel "Ergebnisse"

Die im Folgenden aufgeführten Daten haben lediglich informativen Chararkter. Sie haben keinen unmittelbaren Zusammenhang mit dem Kapitel Ergebnisse.

1. Jahrgangsverteilung der ausgewerteten Krankenblätter

1962 - 12 Fälle = 3,7%
1963 - 14 Fälle = 4,3%
1964 - 41 Fälle = 12,6%
1965 - 58 Fälle = 17,8%
1966 - 65 Fälle = 19,9%
1967 - 118 Fälle = 36,2%
1968 - 18 Fälle = 5,5%

Diese Verteilung zeigt:

1. Seit 1962 finden in jedem Jahr mehr Saluretika in der Therapie Anwendung.
2. Die Aufnahme von Daten aus stationären Aufenthalten in Erhebungsbögen, wie sie in der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen bei Fertigstellung der vorliegenden Arbeit für das Jahr 1967 durchgeführt worden war, ermöglicht und erleichtert eine vollständige Erfassung der Fälle, die für eine retrospektive Auswertung in Frage kommen.
3. Die geringe Zahl der ausgewerteten Krankenblätter aus dem Jahr 1968 erklärt sich aus der Tatsache, daß bei der Auswertung nur die Monate Januar bis März vorlagen.

2. Altersverteilung

Bis 40 Jahre - 42 Patienten = 12,9%
" 60 Jahre - 120 Patienten = 36,8%
" 80 Jahre - 151 Patienten = 46,3%
über 80 Jahre - 13 Patienten = 4,0%

3. Geschlechterverteilung

Männlich - 222 Patienten = 68%
weiblich - 104 Patienten = 32%

4. Diagnoseverteilung

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1. Herzinsuffizienz | - 120 | Patienten | = 36,8% |
| 2. Leberzirrhose | - 66 | " | = 20,2% |
| 3. Nephrotisches Syndrom | - 18 | " | = 5,5% |
| 4. Diabetes mellitus | - 6 | " | = 1,9% |
| 5. Klappenvitien | - 33 | " | = 10,1% |
| 6. Herzinsuffizienz + Leberzirrhose | - 7 | " | = 2,2% |
| 7. Herzinsuffizienz + Diabetes mellitus | - 21 | " | = 6,5% |
| 8. Sonstiges | - 55 | " | = 16,8% |

5. Bilanzfälle

Bilanzkost hatten erhalten - 75 Patienten = 23%
keine Bilanzkost -251 " = 77%

6. Therapiedauer

| | | | |
|---|---|---|---|
| Bis 10 Tage | - 151 | Patienten | = 46,3% |
| " 15 " | - 81 | " | = 24,8% |
| " 20 " | - 32 | " | = 9,8% |
| " 25 " | - 24 | " | = 7,4% |
| " 30 " | - 20 | " | = 6,1% |
| " 35 " | - 11 | " | = 3,4% |
| " 40 " | - 1 | " | = 0,3% |
| über 45 " | - 6 | " | = 1,9% |

Diese Zahlen geben häufig den Zeitraum an, in dem das Verhalten der Serumspiegel kontrolliert wurde , nicht aber die wirkliche Therapiedauer, da die Beobachtung immer an dem Punkt abgebrochen wurde, wo sich zwei Saluretika-therapien überschnitten.

7. Verteilung der Medikamente

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1. Spironolacton (Aldactone®) | - | 86 Patienten | = 26,4% |
| 2. Hydrochlorothiazid (Esidrix®) | - | 39 " | = 11,9% |
| 3. Furosemid (Lasix®) | - | 72 " | = 22,1% |
| 4. Ethacrynsäure (Hydromedin®) | - | 83 " | = 25,4% |
| 5. Spironolacton + Hydrochlorothiazid | - | 15 " | = 4,6% |
| 6. Spironolacton + Furosemid | - | 21 " | = 6,5% |
| 7. Spironolacton + Ethacrynsäure | - | 10 " | = 3,1% |

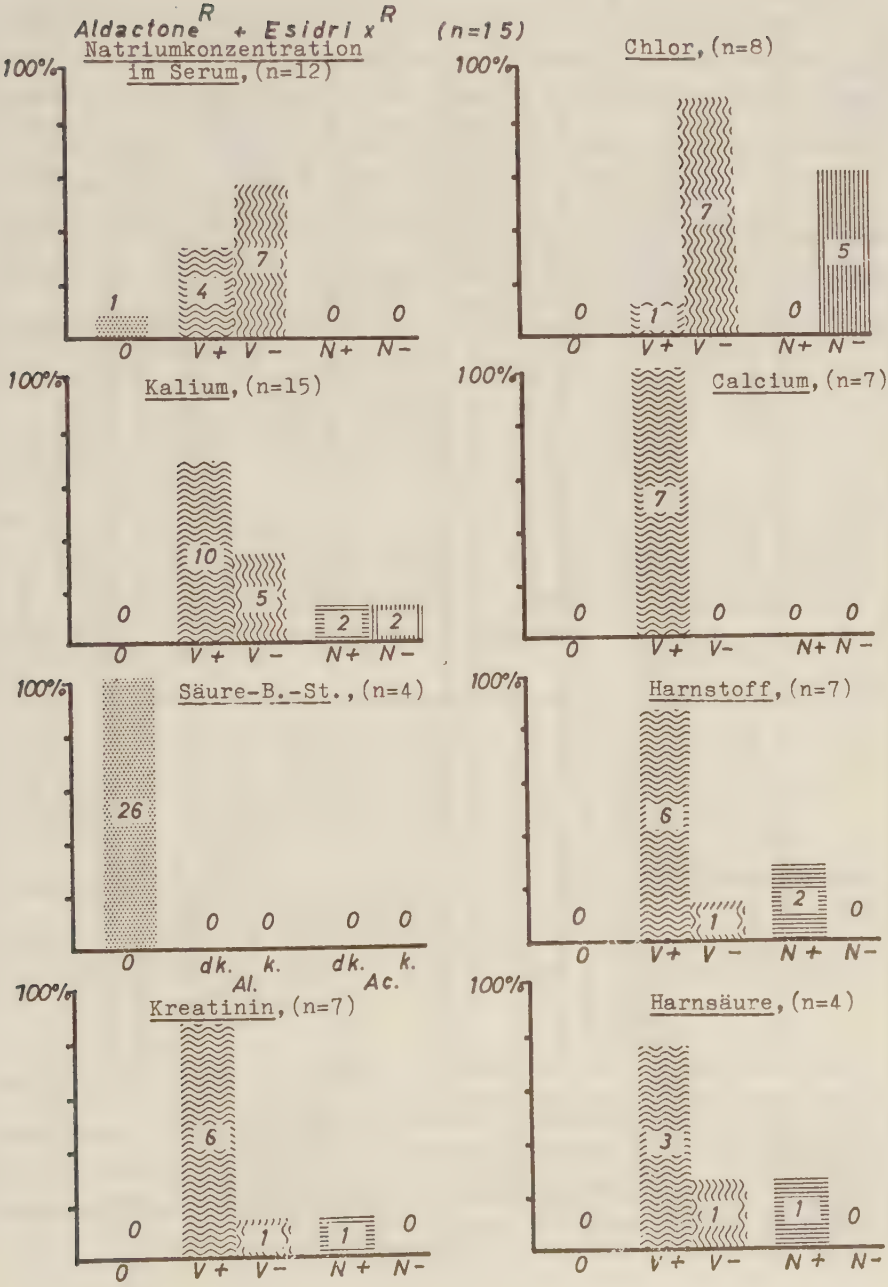
8. Kalium zuführende Medikamente

Rekawan erhielten - 17 Patienten = 5,2%
Kalinor erhielten - 18 Patienten = 5,5%
Kein Kalium zuführendes Medikament erhilten
291 Patienten = 89,3%

Aldactone$^{R}$ + Esidrix$^{R}$, n = 15

| | Na | K | Cl | Ca | Kr | $U^{+}$ | $U^{-}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| keine Angabe | 3 | 0 | 7 | 8 | 8 | 8 | 11 |
| keine Veränd. | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V.+ | 4 =33% | 10 =67% | 1 =12% | 7 =100 | 6 =86% | 6 =86% | 3 =75% |
| V.- | 7 =59% | 5 =33% | 7 =88% | 0 | 1 =14% | 1 =14% | 1 =25% |
| N.+ | 0 | 2 =13% | 0 | 0 | 1 =14% | 2 =28% | 1 =25% |
| N.- | 0 | 2 =13% | 5 =62% | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V.+ | 5- 3<br>9- 1<br>15- 0<br>m.- 0 | 0,3- 0<br>0,6- 2<br>0,9- 1<br>1,2- 5<br>1,5- 0<br>1,8- 1<br>m. - 1 | 3- 1<br>6- 0<br>9- 0<br>12- 0<br>m.- 0 | 0,3- 3<br>0,6- 2<br>0,9- 0<br>1,2- 1<br>m. - 1 | 0,3- 6<br>0,6- 0<br>0,9- 0<br>1,2- 0<br>m. - 0 | 19- 1<br>39- 4<br>59- 0<br>79- 1<br>99- 0<br>149- 0<br>m. - 0 | 1,9- 3<br>3,9- 0<br>5,9- 0<br>7,9- 0<br>9,9- 0<br>m. - 0 |
| V.- | 5- 3<br>9- 1<br>15- 3<br>m.- 0 | 0,3- 0<br>0,6- 1<br>0,9- 2<br>1,2- 0<br>1,5- 0<br>1,8- 1<br>m. - 1 | 3- 1<br>6- 2<br>9- 2<br>12- 0<br>m.- 2 | 0,3- 0<br>0,6- 0<br>0,9- 0<br>1,2- 0<br>m. - 0 | 0,3- 1<br>0,6- 0<br>0,9- 0<br>1,2- 0<br>m. - 0 | 19- 0<br>39- 1<br>59- 0<br>79- 0<br>99- 0<br>149- 0<br>m. - 0 | 1,9- 0<br>3,9- 1<br>5,9- 0<br>7,9- 0<br>9,9- 0<br>m. - 0 |
| N.+ | 5- 0<br>9- 0<br>15- 0<br>m.- 0 | 0,3- 2<br>0,6- 0<br>0,9- 0<br>1,2- 0<br>1,5- 0<br>1,8- 0<br>m. - 0 | 3- 0<br>6- 0<br>9- 0<br>12- 0<br>m.- 0 | 0,3- 0<br>0,6- 0<br>0,9- 0<br>1,2- 0<br>m. - 0 | 0,3- 1<br>0,6- 0<br>0,9- 0<br>1,2- 0<br>m. - 0 | 19- 1<br>39- 0<br>59- 1<br>79- 0<br>99- 0<br>149- 0<br>m. - 0 | 1,9- 1<br>3,9- 0<br>5,9- 0<br>7,9- 0<br>9,9- 0<br>m. - 0 |
| N.- | 5- 0<br>9- 0<br>15- 0<br>m.- 0 | 0,3- 1<br>0,6- 0<br>0,9- 1<br>1,2- 0<br>1,5- 0<br>1,8- 0<br>m. - 0 | 3- 1<br>6- 3<br>9- 1<br>12- 0<br>m.- 0 | 0,3- 0<br>0,6- 0<br>0,9- 0<br>1,2- 0<br>m. - 0 | 0,3- 0<br>0,6- 0<br>0,9- 0<br>1,2- 0<br>m. - 0 | 19- 0<br>39- 0<br>59- 0<br>79- 0<br>99- 0<br>149- 0<br>m. - 0 | 1,9- 0<br>3,9- 0<br>5,9- 0<br>7,9- 0<br>9,9- 0<br>m. - 0 |

| Säure-Basen St. | | | dekomp.met.Alkalose | 0 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| keine Angabe | 11 | | komp.met.Alkalose | 0 | | |
| | | | dekomp.met.Acidose | 0 | | |
| keine Veränd. | 4 | | komp.met.Acidose | 0 | | |


Aldactone R + Esidrix R (n=15)
Natriumkonzentration im Serum, (n=12)
100%
1
4
7
0
0
0 V+ V- N+ N-
Chlor, (n=8)
100%
0
1
7
0
5
0 V+ V- N+ N-
Kalium, (n=15)
100%
0
10
5
2
2
0 V+ V- N+ N-
Calcium, (n=7)
100%
0
7
0
0
0
0 V+ V- N+ N-
Säure-B.-St., (n=4)
100%
26
0
0
0
0
0 dk. k. dk. k.
Al. Ac.
Harnstoff, (n=7)
100%
0
6
1
2
0
0 V+ V- N+ N-
Kreatinin, (n=7)
100%
0
6
1
1
0
0 V+ V- N+ N-
Harnsäure, (n=4)
100%
0
3
1
1
0
0 V+ V- N+ N-

Aldactone$^{R}$+Lasix$^{R}$, n = 21

| | Na | K | Cl | Ca | Kr | $U^{+}$ | $U^{-}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| keine Angabe | 1 | 1 | 1 | 3 | 7 | 9 | 10 |
| keine Veränd. | 0 | 0 | 3 =15% | 0 | 1 = 7% | 0 | 1=9% |
| V.+ | 8 =40% | 14 =70% | 7 =35% | 11 =61% | 8 =57% | 7 =58% | 7 =64% |
| V.- | 12 =60% | 6 =30% | 10 =50% | 7 =39% | 5 =36% | 5 =42% | 3 =27% |
| N.+ | 0 | 4 =20% | 5 =25% | 1 = 6% | 2 =14% | 0 | 3 =27% |
| N.- | 1 = 5% | 0 | 6 =30% | 4 =23% | 0 | 0 | 0 |
| V.+ | 5- 1<br>9- 4<br>15- 3<br>m.- 0 | 0,3- 4<br>0,6- 2<br>0,9- 2<br>1,2- 4<br>1,5- 1<br>1,8- 0<br>m. - 1 | 3- 1<br>6- 1<br>9- 3<br>12- 0<br>m.- 2 | 0,3- 4<br>0,6- 4<br>0,9- 1<br>1,2- 1<br>m. - 1 | 0,3- 3<br>0,6- 2<br>0,9- 2<br>1,2- 1<br>m. - 0 | 19- 4<br>39- 0<br>59- 2<br>79- 1<br>99- 0<br>149- 0<br>m. - 0 | 1,9- 3<br>3,9- 1<br>5,9- 1<br>7,9- 2<br>9,9- 0<br>m. - 0 |
| V.- | 5- 5<br>9- 4<br>15- 3<br>m.- 0 | 0,3- 0<br>0,6- 3<br>0,9- 1<br>1,2- 0<br>1,5- 1<br>1,8- 1<br>m. - 0 | 3- 3<br>6- 4<br>9- 2<br>12- 0<br>m.- 1 | 0,3- 3<br>0,6- 1<br>0,9- 2<br>1,2- 1<br>m. - 0 | 0,3- 1<br>0,6- 2<br>0,9- 1<br>1,2- 1<br>m. - 0 | 19- 1<br>39- 1<br>59- 2<br>79- 1<br>99- 0<br>149- 0<br>m. - 0 | 1,9- 1<br>3,9- 0<br>5,9- 2<br>7,9- 0<br>9,9- 0<br>m. - 0 |
| N.+ | 5- 0<br>9- 0<br>15- 0<br>m.- 0 | 0,3- 3<br>0,6- 0<br>0,9- 1<br>1,2- 0<br>1,5- 0<br>1,8- 0<br>m. - 0 | 3- 3<br>6- 1<br>9- 1<br>12- 0<br>m.- 0 | 0,3- 1<br>0,6- 0<br>0,9- 0<br>1,2- 0<br>m. - 0 | 0,3- 1<br>0,6- 0<br>0,9- 0<br>1,2- 1<br>m. - 0 | 19- 0<br>39- 0<br>59- 0<br>79- 0<br>99- 0<br>149- 0<br>m. - 0 | 1,9- 1<br>3,9- 1<br>5,9- 1<br>7,9- 0<br>9,9- 0<br>m. - 0 |
| N.- | 5- 1<br>9- 0<br>15- 0<br>m.- 0 | 0,3- 0<br>0,6- 0<br>0,9- 0<br>1,2- 0<br>1,5- 0<br>1,8- 0<br>m. - 0 | 3- 4<br>6- 1<br>9- 0<br>12- 1<br>m.- 0 | 0,3- 3<br>0,6- 0<br>0,9- 1<br>1,2- 0<br>m. - 0 | 0,3- 0<br>0,6- 0<br>0,9- 0<br>1,2- 0<br>m. - 0 | 19- 0<br>39- 0<br>59- 0<br>79- 0<br>99- 0<br>149- 0<br>m. - 0 | 1,9- 0<br>3,9- 0<br>5,9- 0<br>7,9- 0<br>9,9- 0<br>m. - 0 |

| Säure-Basen St. | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| keine Angabe | 13 | | dekomp.met.Alkalose | 1 | 12% | |
| keine Veränd. | 3 | 38% | komp.met.Alkalose | 3 | 38% | |
| | | | dekomp.met.Acidose | 0 | 0 | |
| | | | komp.met.Acidose | 1 | 12% | |

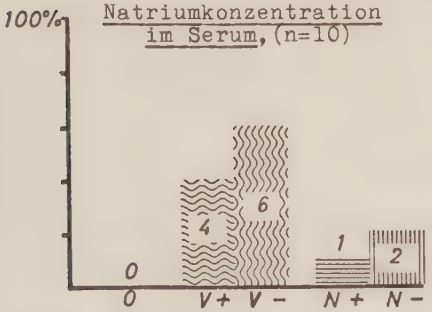
Aldactone R + Lasix R (n=21)
100%
Natriumkonzentration im Serum, (n=20)
0 8 12 0 1
0 V+ V- N+ N-
Chlor, (n=20)
3 7 10 5 6
Kalium, (n=20)
0 14 6 4 0
Calcium, (n=18)
0 11 7 1 4
Säure-Basen-St., (n=8)
3 1 3 0 1
0 dk. k. dk. k.
Al. Ac.
Harnstoff, (n=12)
0 7 5 0 0
Kreatinin, (n= 14)
1 8 5 2 0
Harnsäure, (n=11)
1 7 3 3 0

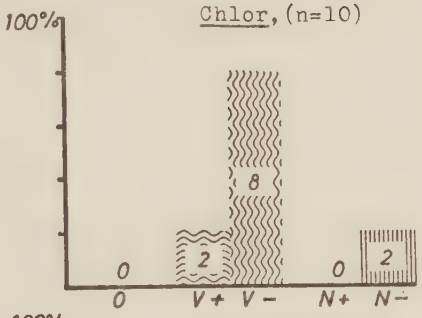
Aldactone$^{R}$ + Hydromedin$^{R}$, n = 10

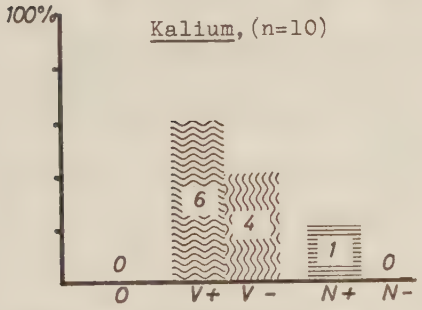
| | Na | K | Cl | Ca | Kr | $U^{+}$ | $U^{-}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| keine Angabe | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 4 | 4 |
| keine Veränd. | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V.+ | 4 =40% | 6 =60% | 2 =20% | 7 =78% | 6 =86% | 6 =100% | 6 =100% |
| V.- | 6 =60% | 4 =40% | 8 =80% | 2 =22% | 1=24% | 0 | 0 |
| N.+ | 1 =10% | 2 =20% | 0 | 0 | 5 =72% | 2 =33% | 1 =17% |
| N.- | 2 =20% | 0 | 2 =20% | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V.+ | 5- 0<br>9- 1<br>15- 3<br>m.- 0 | 0,3- 0<br>0,6- 1<br>0,9- 1<br>1,2- 1<br>1,5- 0<br>1,8- 1<br>m. - 2 | 3- 0<br>6- 1<br>9- 1<br>12- 0<br>m.- 0 | 0,3- 2<br>0,6- 2<br>0,9- 2<br>1,2- 1<br>m. - 0 | 0,3- 1<br>0,6- 1<br>0,9- 0<br>1,2- 2<br>m. - 2 | 19- 0<br>39- 0<br>59- 1<br>79- 0<br>99- 3<br>149- 1<br>m. - 1 | 1,9- 0<br>3,9- 4<br>5,9- 1<br>7,9- 1<br>9,9- 0<br>m. - 0 |
| V.- | 5- 2<br>9- 1<br>15- 3<br>m.- 0 | 0,3- 0<br>0,6- 3<br>0,9- 0<br>1,2- 0<br>1,5- 1<br>1,8- 0<br>m. - 0 | 3- 0<br>6- 4<br>9- 0<br>12- 2<br>m.- 2 | 0,3- 0<br>0,6- 1<br>0,9- 1<br>1,2- 0<br>m. - 0 | 0,3- 1<br>0,6- 0<br>0,9- 0<br>1,2- 0<br>m. - 0 | 19- 0<br>39- 0<br>59- 0<br>79- 0<br>99- 0<br>149- 0<br>m. - 0 | 1,9- 0<br>3,9- 0<br>5,9- 0<br>7,9- 0<br>9,9- 0<br>m. - 0 |
| N.+ | 5- 1<br>9- 0<br>15- 0<br>m.- 0 | 0,3- 0<br>0,6- 1<br>0,9- 0<br>1,2- 0<br>1,5- 0<br>1,8- 1<br>m. - 0 | 3- 0<br>6- 0<br>9- 0<br>12- 0<br>m.- 0 | 0,3- 0<br>0,6- 0<br>0,9- 0<br>1,2- 0<br>m. - 0 | 0,3- 2<br>0,6- 0<br>0,9- 2<br>1,2- 0<br>m. - 1 | 19- 0<br>39- 0<br>59- 0<br>79- 1<br>99- 1<br>149- 0<br>m. - 0 | 1,9- 0<br>3,9- 1<br>5,9- 0<br>7,9- 0<br>9,9- 0<br>m. - 0 |
| N.- | 5- 2<br>9- 0<br>15- 0<br>m.- 0 | 0,3- 0<br>0,6- 0<br>0,9- 0<br>1,2- 0<br>1,5- 0<br>1,8- 0<br>m. - 0 | 3- 0<br>6- 0<br>9- 0<br>12- 1<br>m.- 1 | 0,3- 0<br>0,6- 0<br>0,9- 0<br>1,2- 0<br>m. - 0 | 0,3- 0<br>0,6- 0<br>0,9- 0<br>1,2- 0<br>m. - 0 | 19- 0<br>39- 0<br>59- 0<br>79- 0<br>99- 0<br>149- 0<br>m. - 0 | 1,9- 0<br>3,9- 0<br>5,9- 0<br>7,9- 0<br>9,9- 0<br>m. - 0 |

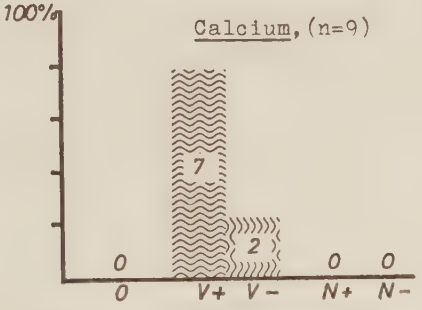
| Säure-Basen St. | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| keine Angabe | 5 | | dekomp.met.Alkalose | 0 | 0 | |
| | | | komp.met.Alkalose | 1 | 20% | |
| keine Veränd. | 1 | 20% | dekomp.met.Acidose | 1 | 20% | |
| | | | komp.met.Acidose | 2 | 40% | |

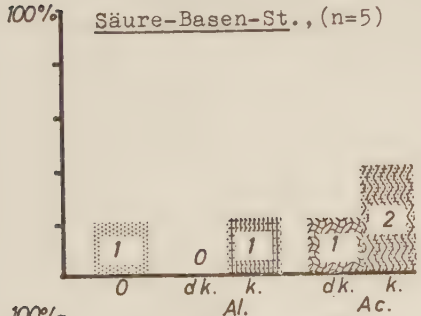
Aldactone$^{R}$ + Hydromedin$^{R}$ (n=10)

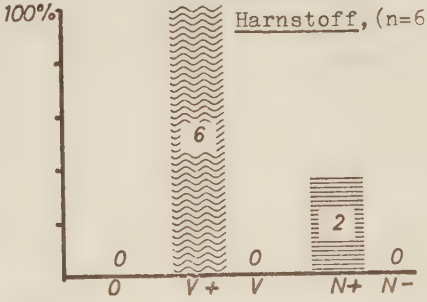


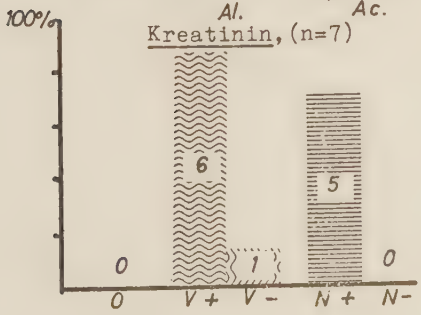



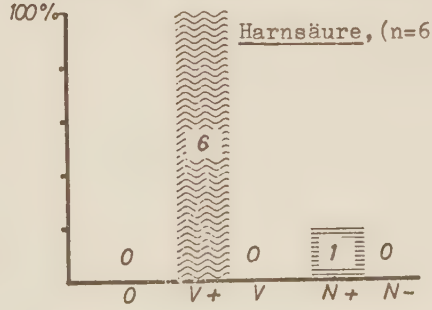



## Lebenslauf

Mein Geburtsort ist Bad Liebenwerda, wo ich, Hartwig Klaus Binder, am 20.2.1945 als Sohn des Hauptmanns Dr. jur. Hartwig Binder und seiner Ehefrau Margarete, geborene Tietz, zur Welt kam. Mein Vater war wenige Tage vor meiner Geburt gefallen.

Die Volksschule besuchte ich in Spremberg/Niederlausitz, Hannover und Celle. Meine Gymnasialzeit in Celle wurde durch einen einjährigen Aufenthalt in den Vereinigten Staaten als Austauschschüler unterbrochen. 1965 legte ich in Celle die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1965 immatrikulierte ich mich für das Fach Medizin an der Georg-August-Universität in Göttingen.

Nach bestandener naturwissenschaftlicher Vorprüfung im Februar 1966 und bestandener ärztlicher Vorprüfung im Juli 1967 in Göttingen schrieb ich mich zum Wintersemester 1967/68 an der Medizinischen Fakultät Tübingen ein, wo ich am 29.1.1971 das Medizinische Staatsexamen bestand.